

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2018;
56(5)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.Н. Александрова — д.м.н., Москва, Россия
Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия
Д.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия
Н.Н. Кузьмина — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегий:

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

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia
E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia
R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov — DM, Moscow, Russia
E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia
L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia
D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia
N.N. Kuz'mina — Professor, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia
N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia
Sh. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France
R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden
A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK
M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damjanov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy
J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria
E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa — Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov — Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva — Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili — Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko — PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich — MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova — Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov — MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev — MD, Almaty, Kazakhstan



Фото на обложке:

Алиев А.Г., Тихилов Р.М.,
Шубняков И.И.,
Коваленко А.Н.,
Амбросенков А.В.,
Антипов А.П.

«Среднесрочные результаты
эндопротезирования
локтевого сустава у пациен-
тов с ревматоидным
артритом».

Рентгенограмма ЛС
больного после эндопро-
тезирования ЭП Арете

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

А.М. Лиля, Москва, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

В.П. Павлов, Москва, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

Я.А. Сигидин, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia

V.V. Badokin, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

A.E. Karateev, Moscow, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

A.M. Lila, Moscow, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Тел.: главный редактор (499) 614-4490

ответственный секретарь (499) 614-4285

зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова

(499) 614-4490

e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном
комитете РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:

<http://www.rheumatolog.ru>

<http://www.elibrary.ru>

<http://www.rheumat-journal.ru>

<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2018;56(5):535–680

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписано в печать

Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

Журнал включен в реферативную базу Scopus

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии.	539
<i>Насонов Е.Л.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов — 2017.	549
<i>Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом.	556
<i>Авдеева А.С., Черкасова М.В., Кусев Д.А., Рыбакова В.В., Насонов Е.Л.</i>	
НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии.	564
<i>Балабанцева А.П., Каратеев А.Е.</i>	
Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии.	569
<i>Алекперов Р.Т., Ананьева Л.П., Черкасова М.В.</i>	
Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой.	574
<i>Воробьева Л.Д., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Глухова С.И.</i>	
Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом.	581
<i>Ногаева М.Г., Винников Д.В., Бримкулов Н.Н.</i>	
Поиск клинических предикторов легочной гипертензии у пациентов с системной склеродермией.	586
<i>Кляус Н.А., Симакова М.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.</i>	
Значение компьютерной томографии высокого разрешения в оценке эффективности ритуксимаба у пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии.	591
<i>Конева О.А., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Ковалева Н.В.</i>	
Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом.	600
<i>Фейсханова Л.И.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Ревматические проявления сахарного диабета.	603
<i>Кондратьева Л.В., Попкова Т.В.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Пародонтит — предвестник ревматоидного артрита?	613
<i>Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., Лиля А.М.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Поражение околоуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии.	622
<i>Нестеренко В.А.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Среднесрочные результаты эндопротезирования локтевого сустава у пациентов с ревматоидным артритом.	635
<i>Алиев А.Г., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Амбросенков А.В., Антипов А.П.</i>	
Осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии.	641
<i>Бялик В.Е., Макаров С.А., Алексеева Л.И., Бялик Е.И., Архипов С.В., Глухова С.И., Нурмухаметов М.Р., Нестеренко В.А.</i>	

ОБЗОРЫ

Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориатическим артритом.	649
<i>Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.</i>	
Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против.	655
<i>Юрова Е.В., Лыгина Е.В., Багирова Г.Г., Якушин С.С.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Множественные костные кисты, вызванные приемом лефлуномида, у пациентки с ревматоидным артритом.	661
<i>Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Сигидин Я.А.</i>	
Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите.	667
<i>Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.</i>	

ДИСКУССИЯ

Дискуссионные проблемы потенциального вреда применения ингибиторов протонного насоса.	671
<i>Муравьев Ю.В., Бобкова О.Р.</i>	

ИСТОРИЯ

Этапы большого пути (к 60-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию профессора Н.Е. Ярыгина).	675
<i>Шилкина Н.П., Панченко К.И.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция совещания экспертов, посвященного обсуждению потенциала применения ингибитора интерлейкина 1β (канакинумаба) в Российской Федерации.	679
---	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology 539
Nasonov E.L.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Review of the 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guidelines
for the perioperative management and antirheumatic therapy of patients with rheumatic diseases before total knee and hip arthroplasty. . . . 549
Amirdzhanova V.N., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Immunological effects of a rituximab biosimilar (Acelbia, BIOCAD) in patients with rheumatoid arthritis 556
Avdeeva A.S., Cherkasova M.V., Kusevich D.A., Rybakova V.V., Nasonov E.L.
- NSAID-induced colopathy: incidence, clinical and endoscopic manifestations, possibilities of drug therapy 564
Balabantseva A.P., Karateev A.E.
- Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis 569
Alekperov R.T., Ananyeva L.P., Cherkasova M.V.
- Selection of an optimal health-related quality-of-life questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus 574
Vorobyeva L.D., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Glukhova S.I.
- Impact of self-control skill teaching on the efficiency of treatment in patients with rheumatoid arthritis 581
Nogaeva M.G., Vinnikov D.V., Brimkulov N.N.
- Search for clinical predictors of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis 586
Klyaus N.A., Simakova M.A., Maslyansky A.L., Moiseeva O.M.
- The importance of high-resolution computed tomography in evaluating the efficacy
of rituximab in patients with interstitial lung disease in systemic sclerosis. 591
Koneva O.A., Desinova O.V., Ananyeva L.P., Kovaleva N.V.
- Effect of rituximab on cardiac electrophysiological parameters in patients with rheumatoid arthritis 600
Feiskhanova L.I.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. 603
Kondratyeva L.V., Popkova T.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? 613
Gordeev A.V., Galushko E.A., Savushkina N.M., Lila A.M.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy 622
Nesterenko V.A.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Medium-term results of total elbow arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis 635
Aliev A.G., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Ambrosenkov A.V., Antipov A.P.
- Complications of opening wedge high tibial osteotomy 641
Byalik V.E., Makarov S.A., Alekseeva L.I., Byalik E.I., Arkhipov S.V., Glukhova S.I., Nurmukhametov M.R., Nesterenko V.A.

REVIEWS

- Apremilast: an update on its efficacy and safety during long-term treatment of patients with psoriatic arthritis 649
Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.
- Methods for rheumatoid arthritis activity self-assessment: pros and cons. 655
Yurova E.V., Lygina E.V., Bagirova G.G., Yakushin S.S.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Multiple bone cysts caused by the intake of leflunomide in a female patient with rheumatoid arthritis 661
Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sigidin Ya.A.
- Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. 667
Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

DISCUSSION

- Potential harms of the use of proton pump inhibitors: debatable problems. 671
Muravyev Yu.V., Bobkova O.R.

HISTORY

- Stages of a long way (on the occasion of the 60th anniversary of V.A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology and the 100th anniversary of Professor N.E. Yarygin). 675
Shilkina N.P., Panchenko K.I.

INFORMATION

- Resolution of the Expert Meeting on Discussion of the Potential of Using an Interleukin-1 β Inhibitor (canakinumab) in the Russian Federation. . . 679

Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии

Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАОВ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 09.10.18

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и аутоиммунных заболеваний другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют Толл-подобные рецепторы, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли антиген-презентирующих клеток; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При аутоиммунных заболеваниях наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам В-регуляторных, Т-регуляторных, фолликулярных Т-хелперных и дендритных клеток. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами аутоиммунных заболеваний и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге аутоиммунных заболеваний. Ее эффективность определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, костимуляция), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, в отношении совершенствовании стратегии терапии аутоиммунных ревматических болезней.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания; В-клетки; ритуксимаб; белимумаб; ревматоидный артрит; системная красная волчанка.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-548.

PROSPECTS FOR ANTI-B-CELL THERAPY IN RHEUMATOLOGY

Nasonov E.L.^{1,2}

Impaired B-cell immunological tolerance plays a central role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases and autoimmune diseases of another nature. B-cells link innate and acquired immunity: they express Toll-like receptors that respond to danger signals; act as antigen-presenting cells; induce an antigen-specific immune response; determine the development of immunological memory; and synthesize a wide range of cytokines that regulate (stimulate or suppress) an immune response and inflammation. In autoimmune diseases, there are metabolic and B-cellular signaling disturbances that lead to defects in B-regulatory, T-regulatory, follicular T-helper, and dendritic cells. B-cells synthesize organ-nonspecific and organ-specific autoantibodies that are biomarkers for autoimmune diseases and play an important role in their immunopathogenesis. Anti-B-cell therapy that causes B-cell depletion in blood and target organs is effective in a wide range of autoimmune diseases. Its efficiency is determined by various mechanisms, such as suppression of pathogenic autoantibody synthesis; modulation of the function of B-cells (antigen presentation, cytokine synthesis, and costimulation), T-lymphocytes and dendritic cells. Further study of a strategy for targeted anti-B-cell therapy, mechanisms of action, and new targets is important for the progress of modern rheumatology to improve the treatment strategy of autoimmune rheumatic diseases.

Keywords: autoimmune diseases; B-cells; rituximab; belimumab; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus.

For reference: Nasonov E.L. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):539-548 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548

Расшифровка иммунопатогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний (АИЗ) человека относятся к числу приоритетных направлений медицины XXI в. [1, 2]. Согласно статистическим данным, только в США насчитывается более 50 млн пациентов, страдающих различными АИЗ, развитие которых приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов молодого и среднего возраста [3]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные

с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ/БШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении АИЗ был достигнут в середине XX в. и связан с широким внедрением глюкокортикоидной (ГК), а позднее — цитотоксической терапии. Однако у многих пациентов терапия ГК и цитостатиками недостаточно эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению АИЗ.

По современным представлениям, фундаментальный механизм развития АИЗ связан с нарушением В-клеточной иммунологиче-

ской толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный, мультифакторный процесс, в котором, наряду с В-клетками и плазматическими клетками, активное участие принимают Т-клетки и другие клетки иммунной системы, разнообразные медиаторы, регулирующие иммунный ответ и воспаление, включая цитокины, факторы роста, простагландины, лейкотриены и, наконец, сигнальные молекулы, регулирующие синтез медиаторов и функцию клеток иммунной системы [3–5].

Формирование В-клеточной иммунологической толерантности состоит из нескольких последовательных этапов, которые определяются как «контрольные точки» (checkpoints) [6]. Контрольные точки 1 и 2 локализуются в костном мозге и определяют развитие пре-В-клеток и экспрессию В-клеточных рецепторов (ВКР), в контрольной точке 3 (костный мозг и периферическая кровь) происходит взаимодействие между ВКР и собственными антигенами, в контрольной точке 4 (селезенка) — позитивная или негативная селекция В-клеток, в контрольной точке 5 — соматическая гипермутация зрелых В-клеток. Контрольные точки 1–3 участвуют в формировании центральной толерантности, а контрольные точки 4 и 5 — периферической толерантности. В регуляции толерантности в контрольных точках 4 и 5 участвуют Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR). Негативная селекция аутореактивных В-клеток предотвращает развитие аутоиммунитета за счет следующих механизмов: делеции, обучения (editing) рецепторов и анергии. Позитивная селекция зависит от взаимодействия ВКР, рецепторов BAFF (B-cell activating factor), CD40 и TLR [7]. В основе эффективной иммунологической толерантности лежит баланс между процессами негативной и позитивной селекции, а развитие аутоиммунной патологии связано с нарушением этого баланса.

У человека (и мышей) выделяют несколько фенотипических различных субтипов В-клеток: В1, В2 и В-клетки маргинальной зоны (МЗ). Полагают, что В1-клетки и В-клетки МЗ участвуют в развитии врожденного и приобретенного иммунитета, а В2 — в реакциях приобретенного иммунитета. Определенная популяция незрелых В-клеток, экспрессирующих аутореактивные ВКР, удаляются в костном мозге за счет механизмов центральной толерантности. Зрелые В-клетки рециркулируют в кровяном русле и накапливаются в фолликулах вторичных лимфоидных органов. После стимуляции антигенами зрелые В-клетки трансформируются в В-клетки «памяти», короткоживущие или длительноживущие плазматические клетки. В-клетки «памяти» образуются в ростковых центрах и отличаются от «наивных» В-клеток некоторыми характеристиками, а именно — переклещением с синтеза IgM на синтез антител IgG- и IgA-изотипов. Перекрестное связывание мембранного IgG генерирует более сильный активационный сигнал, чем IgM, что приводит к снижению активационного порога В-клеток «памяти» и быстрому образованию антитело-синтезирующих плазматических клеток. Экспрессия высокоаффинных рецепторов позволяет В-клеткам «памяти» реагировать на очень низкую дозу антигенов и выполнять функцию антиген-презентирующих клеток (АПК). Полагают, что классические АПК — дендритные клетки (ДК) — выполняют свою функцию на ранней стадии иммунного ответа, а В-клетки «памяти» — на более поздней (хронической) стадии, тем самым активно участвуя в развитии АИЗ. В-клетки «памяти» экспрессируют молекулу CD27, который при взаимодействии с соответствующим лигандом Т-клеток (CD70), способ-

ствует дифференцировке активированных В-клеток «памяти» в плазматические клетки. В отличие от «наивных» В-клеток, В-клетки «памяти» экспрессируют своеобразный профиль «хоминг»-молекул (хемокины и др.), способствующих оптимальному «презентированию» антигенов (и аутоантигенов) Т-клеткам в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости класса II. Таким образом, взаимодействие В-клеток «памяти» с Т-клетками является ключевым механизмом, определяющим, с одной стороны, формирование плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела, а с другой — активацию Т-клеточных механизмов аутоиммунитета. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что короткоживущие плазматические клетки экспрессируют CD20, а следовательно, «чувствительны» к действию моноклональных антител (мАТ) к CD20, в то время как длительноживущие плазматические клетки теряют экспрессию CD20 и резистентны к терапии. Различные субпопуляции В-клеток, включая плазмобласты и плазматические клетки (CD138+), синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов, которые стимулируют врожденный и приобретенный иммунитет и тем самым вносят существенный вклад в развитие хронического воспаления. К ним относятся интерлейкин 12 (ИЛ12), активирующий Т-хелперы (Th1-клетки), ИЛ6 — Th17-клетки, ИЛ15 — CD8+ цитотоксические клетки и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) — миелоидные клетки.

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — наиболее характерное проявление аутоиммунной патологии человека [8]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление (СКВ, РА), вызывать разрушение клеток-мишеней (аутоиммунная гемолитическая анемия, пузырчатка и др.) или модулировать сигнальные пути, регулирующие функциональную активность клеток (тиреоидит Хашимото и др.). В то же время, в зависимости от изотипа и гликозилирования молекулы иммуноглобулина, аутоантитела могут обладать специфическими «антивоспалительными» эффектами, которые ограничивают или подавляют развитие аутоиммунного патологического процесса [9].

В настоящее время В-клетки рассматриваются как перспективная «мишень» фармакотерапии АИЗ [10–13]. Более того, анти-В-клеточные препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, весьма эффективны не только при классических АИЗ, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль играют Т-клетки (РА, рассеянный склероз и др.). К ним относятся мАТ к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам (CD19 и CD22), мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRIL — B-cell activating factor/a proliferation-inducing ligand; табл. 1), а также низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующих плазматические клетки (см. табл. 1). Результаты клинического применения этих препаратов позволили не только повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами аутоиммунной патологии, но и получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета и регуляции иммунной системы в целом. В то же время следует иметь в виду, что в некоторых случаях анти-В-клеточная терапия не только не эффективна, но и может приводить к парадоксальному обострению аутоиммунной патологии, что подчеркивает сложность и недостаточную изученность меха-

Таблица 1 Анти-В-клеточные препараты при аутоиммунных заболеваниях [14, 15]

Препарат	Применение		
	РА	СКВ	Другие
		<i>Анти-CD20 МАТ</i>	
PTM (Rituximab, MabThera)	Регистрация	Применение по незарегистрированным показаниям	Регистрация: – гранулематоз с полиангиитом – микроскопический полиангиит – пузырчатка Применение по незарегистрированным показаниям: – ССД – СШ – воспалительные идиопатические миопатии – антифосфолипидный синдром – IgG4-ассоциированное заболевание – HCV-криоглобулинемический васкулит
Окрелизумаб (Ocrelizumab, Ocrevus)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Регистрация: – рассеянный склероз
Велтузумаб (Veltuzumab, Veltucyn)	Прекращение РПКИ		Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (I–II фазы)
Обинутузумаб (Obinutuzumab, Cazyva)		Фаза II	Регистрация: – хронический лимфолейкоз – неходжкинская лимфома
Офатумумаб (Ofatumumab, Arzerra)			Регистрация: – хронический лимфолейкоз Рассеянный склероз (фаза II)
TTU015	Прекращение РПКИ		
Окаратузумаб (Ocaratuzumab)		Фаза I	
SBI-087	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	
		<i>Анти-CD19 МАТ</i>	
Инебилизумаб (Inebilizumab)			
MDX-1342	Фаза I		Рассеянный склероз – фаза I/II Оптический нейромиелит – фаза II/III ССД – фаза I
XmAB5871	Фаза II	Фаза II	
		<i>Анти-BAFF МАТ</i>	
Белимумаб (Belimumab, Benlysta)	Прекращение РПКИ	Регистрация	АНЦА-ассоциированные васкулиты – фаза III Воспалительные миопатии – фаза II/III Мембранозный гломерулонефрит – фаза II Миастения гравис – фаза II СШ – фаза II ССД – фаза II Отторжение почечного трансплантата – фаза II
Табалумаб (Tabalumab)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ
Блимибимод (Blisibimod)		Фаза III	IgA-нефропатия – фаза II
		<i>TACI:IgG Fc рекомбинантный белок</i>	
Атацицент (Atacicept)	Прекращение РПКИ	Фаза III	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ IgA-нефропатия – фаза II
RCT 18	Фаза III	Фаза II	

низмов В-клеточной регуляции аутоиммунитета. В связи с этим особый интерес привлекают регуляторные В-клетки ($V_{\text{рег}}$), характеризующиеся фенотипом ($CD24^{\text{high}}CD27^+$ В-клетки, $CD24^{\text{high}}CD38^{\text{high}}$ «переходные» В-клетки и др.), которые, синтезируя «антивоспалительные» цитокины ИЛ10, ИЛ35, трансформирующий фактора роста β (ТФР β), блокируют соответственно активацию Th1, Th17 и миелоидных клеток, принимающих участие в патогенезе АИЗ [16]. Дефекты супрессорной активности $V_{\text{рег}}$ обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-СВ и пузырчатке. Полагают, что недостаточная эффективность и развитие НЛР анти-В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях связаны с их способностью элиминировать не только патогенные субпопуляции В-клеток, но и $V_{\text{рег}}$.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, связано с изучением препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток. Следует особо подчеркнуть, что РТМ официально зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ (гранулематоза с полиангиитом и микроскопический полиангиит), вульгарной пузырчатки и широко используется по незарегистрированным показаниям (off label) для лечения широкого круга АИЗ, включая СКВ, ССД, СШ/БШ, ИВМ, криоглобулинемическом васкулите и др. [10–13, 17, 18]. Показания для назначения РТМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях суммированы в табл. 2.

Таблица 2 Показания к применению РТМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях

РА [19, 20]	АНЦА-СВ [19, 21]	СКВ [19, 22-24]	СШ [25, 26]	Идиопатические воспалительные миопатии [27]
- Лимфомы в анамнезе - Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики) - Демиелинизирующие заболевания в анамнезе - Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет - Синдром Фелти - Ревматоидный васкулит	- Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): - опухоли мочевого пузыря в анамнезе - женщины в пременопаузе - нежелательные реакции и непереносимость в анамнезе - высокий риск инфекционных осложнений? - носительство гепатита С? - Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3–6 мес) или обострение на фоне ЦФ - Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила)	- При сохранении высокой активности, несмотря на применение стандартных методов лечения (гидроксихлорохин и по крайней мере два иммуносупрессивных препарата, включая метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил или ЦФ) или глюкокортикоидной зависимости (обычно доза ГК >10 мг/сут в зависимости от коморбидности и нежелательных реакций) - При поражении почек и ЦНС предпочтительнее назначать РТМ - При антифосфолипидном синдроме у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (<25 000) несмотря на стандартную терапию и катастрофический антифосфолипидный синдром	- Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии - Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии - Системные проявления: криоглобулинемический васкулит, выраженный отек слюнных желез, артрит, патология легких, периферическая нейропатия, особенно мононеврит, лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам	- У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75–1 мг/кг/сут, ЦФ 1 г/м ежемесячно, или 1–2 г/сут перорально, или циклоsporин А 3–5 мг/кг/сут, или такролимус 0,075 мг/кг/сут) в течение 6 мес и ЦФ в течение последующих 6 мес - У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75–1 мг/кг/сут, азатиоприн 2 мг/кг/сут или метотрексат 15–25 мг/нед + фолиевая кислота) При обнаружении анти-Jo1 или Mi-2 антител

Примечание: возможно назначение в качестве «первого» ГИБП

Примечание: при отсутствии поражения почек и ЦНС предпочтительнее назначать БЛМ

Примечание. ЦФ – циклофосфамид.

Выбор CD20-молекулы в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток, но не стволовых, «ранних» пре-В- и плазматических клеток. Поэтому применение РТМ не отменяет регенерацию «новых» В-клеток и не влияет на синтез «нормальных» антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20-антител с В-клетками. Физиологическое значение CD20 заключается в поддержании внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (инфлюкс Ca^{2+} через клеточную мембрану), регулирующей активацию В-клеток. После связывания с CD20 РТМ индуцирует реакцию комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности (КЗЦ), обусловленную кластеризацией Fc-области антител, и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, приводящие к гибели CD20 В-клеток. Хотя, независимо от типа аутоиммунной патологии, введение РТМ приводит к почти полной деплеции CD20, клиническая эффективность терапии при различных АИЗ (и у отдельных больных) существенно различается. После прекращения лечения РТМ уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 мес, скорость и выраженность этого процесса существенно варьируют у разных пациентов и при различных АИЗ и не всегда коррелируют с развитием обострения. Поэтому для поддержания ремиссии необходимы повторные инфузии РТМ.

Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в наших предыдущих публикациях [28, 29]. Напомним, что в настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные [20] и российские рекомендации [19], касающиеся терапии этого заболевания. Клиническая эффективность РТМ ассоциируется с обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидных факторов (РФ) [30, 31]. Значение других сывороточных и клеточных биомаркеров для прогнозирования эффективности РТМ обсуждено в нашей предыдущей публикации [32] и обзорах других авторов [33]. Следует подчеркнуть, что в синовиальной ткани сустава при РА обнаруживаются плазматические клетки, синтезирующие РФ и АЦБ, а также В-клетки (преимущественно В-клетки «памяти») и плазмобласты, деплеция которых на фоне терапии РТМ коррелирует с эффективностью терапии. Тем не менее, несмотря на доказанную роль АЦБ и РФ в иммунопатогенезе РА, подавление синтеза этих антител не позволяет объяснить эффективность РТМ при РА, поскольку скорость и выраженность снижения их титров варьируют в широких пределах, наблюдаются не у всех пациентов и не коррелируют с эффективностью терапии. Установлено, что клинический эффект РТМ ассоциируется с низким базальным уровнем интерферона γ (ИФН γ ; так называемый интерфероновый автограф типа I), коррелирует со снижением уровня CD4+ Т-клеток в периферической крови, некоторые из которых могут быть мишенями для РТМ, так как экспрессируют CD20. Поскольку, как уже отмечалось, В-клетки участвуют в активации Т-клеток, особенно на стадии хронического воспаления,

можно предположить, что деплеция В-клеток приводит к ослаблению формирования, клональной экспансии и функции Т-клеток, регулирующих В-клеточный иммунный ответ. Лечение РТМ сопровождается длительной репопуляцией «наивных» В-клеток, обладающих «новым» иммунным репертуаром, по сравнению с В-клетками, подвергнутыми первоначальной деплеции, и замедлением репопуляции В-клеток памяти. Полагают, что это может приводить к подавлению созревания В-клеток, что в свою очередь блокирует «переключение» с синтеза естественных (протективных) IgM-антител на «патогенные» IgG-аутоантитела. Таким образом, при АИЗ иммуносупрессивный эффект деплеции В-клеток может реализовываться за счет двух реципрокных механизмов: элиминации аутореактивных В-клеток, синтезирующих «патогенные» IgG-аутоантитела и образование B_{reg} . Другой аспект этой проблемы связан с мощным антидеструктивным действием РТМ, которое может быть связано с деплецией CD20+ В-клеток «памяти», экспрессирующих RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Установлено, что эти клетки способствуют дифференцировке моноцитов в остеокласты, что свидетельствует об участии этих клеток в остеокластогенезе и деструкции суставов при РА.

Другой механизм действия РТМ связан с его модуляцией гликозилирования аутоантител. Напомним, что развитие АИЗ характеризуется преимущественным синтезом «воспалительных» IgG-аутоантител, характеризующихся низким гликозилированием Fc-, а возможно, и Fab-фрагментов. Снижение гликозилирования общего IgG и IgG АЦБ ассоциируется с развитием РА у пациентов с «воспалительной артралгией» и коррелирует с активностью заболевания [34]. Установлено, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на ранних стадиях РА, в период формирования «провоспалительного» потенциала АЦБ [34, 35]. По данным экспериментальных исследований (коллагеновый артрит), ИЛ23 индуцирует активацию Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ21 и ИЛ22 и, накапливаясь в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов, подавляют экспрессию фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках, индуцирующего формирование «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ [36]. Имеются данные, что РТМ снижает экспрессию фактора транскрипции Th17-клеток – орфанного рецептора, связанного с ретиноевой кислотой γ t (retinoic acid related orphan receptor), ИЛ22 и числа Th17-позитивных клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, что коррелирует с клинической эффективностью терапии [37]. По данным других исследований, ИЛ17+ДК и CD4+Th17-клетки экспрессируют CD20, по крайней мере в ткани слюнных желез у пациентов с СШ/БШ [36]. Можно предположить, что, подавляя синтез Th1 (ИФН γ) и Th17 (ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22) цитокинов, РТМ обладает способностью сдвигать баланс в сторону синтеза «антивоспалительных» аутоантител. В целом, представленные выше данные обосновывают применение РТМ с целью первичной профилактики развития аутоиммунной патологии у пациентов с высоким риском развития РА (а возможно, и других АИЗ). Установлено, что различные неспецифические «болевы» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы (так называемая «клинически подозрительная артралгия») в сочетании с гиперпродукцией РФ и АЦБ могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [39, 40]. Недавно были

представлены предварительные результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) «PRAIRI» (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B-Cell DiRected Therapy In the Earliest Phase of the Disease), в которое были включены пациенты с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ и РФ [41]. Установлено, что однократная инфузия РТМ достоверно замедляет развитие РА, по сравнению с контролем ($p < 0,0001$).

По нашим данным, терапия РТМ при АНЦА-СВ обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [42]. Через 12 мес 74% пациентов достигли ремиссии, у 25% наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов. У ряда пациентов эффект получен при назначении РТМ в «низких» дозах (500–1000 мг). Инфузионные реакции (9%) не потребовали отмены лечения РТМ, частота серьезных НЛР и общая летальность были сопоставимы с данными других исследований.

Наши результаты [43, 44] и материалы других авторов позволяют рассматривать РТМ как эффективный препарат для лечения «рефрактерной» СКВ [34, 35, 45]. Хотя результаты РПКИ РТМ (EXPLORER и LUNAR) не продемонстрировали более высокую эффективность РТМ по сравнению со стандартной терапией, это связывают с несовершенством протоколов этих исследований [46].

Большой интерес представляют данные, касающиеся перспектив РТМ в лечении ССД [47–49]. По нашим данным, в целом эффективность терапии РТМ при ССД достигает 90% и характеризуется стойким улучшением основных параметров активности заболевания, показателей легочной функции и ассоциируется со стойким снижением числа CD19+ В-клеток в периферической крови. При изучении динамических изменений рентгенологической картины интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) установлено, что в группе с умеренной распространенностью интерстициальных изменений (<20%) отмечалась уменьшение как счета «матового стекла», так и счета ретикулярных изменений, в отличие от больных с большим объемом поражения паренхимы легких. Полученные данные обосновывают необходимость назначения РТМ на ранних стадиях ССД, до развития распространенного поражения легких. Частота НЛР сопоставима с данными регистров по РТМ, а уровень летальности – с данными клинических испытаний других препаратов.

По механизму деплеции В-клеток анти-CD20-антитела условно подразделяются на две основные категории: тип I и тип II. Антитела типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) реагируют с CD20 в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и, связываясь с C1q-компонентом комплемента, индуцируют КЗЦ и, в меньшей степени, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Напротив, антитела типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связывается с C1q, но является сильным «индуктором» клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией В-клеток. Высокая эффективность РТМ при лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях послужила стимулом для разработки «второго» поколения анти-CD20-антител, которые, в отличие от РТМ, являются гуманизированными или полностью человеческими, обладают более мощными эффекторными функциями и низ-

кой иммуногенностью [14, 15] (см. табл. 1). Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб продемонстрировали эффективность у пациентов с СКВ, у которых имеет место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ [50, 51]. Основные механизмы, определяющие резистентность к терапии РТМ, представлены в табл. 3.

Другими важными В-клеточными «мишенями» при АИЗ являются В-клеточные цитокины — BAFF/APRIL. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [52–54]. Белимумаб (БЛМ) предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и «наивных» В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, а именно: синтеза аутоантител и «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17), выживаемости и дифференцировки В-клеток «памяти» в аутоантитело-продуцирующие клетки, которая играет важную роль в иммунопатогенезе СКВ и других АИЗ.

В наше исследование, касающееся изучения эффективности и безопасности БЛМ, было включено 16 больных активной СКВ (SLEDAI-2K 6–19 баллов), позитивных по антинуклеарному фактору (АНФ), с низким уровнем С3- и С4-компонентов комплемента и высоким уровнем анти-дсДНК [55, 56]. Через год терапия БЛМ оказалась эффективной у 62% пациентов. Активность СКВ (SLEDAI-2K) и показатель общей активности болезни (по мнению врача) достоверно снизились через 1 мес от начала лечения ($p < 0,04$) и сохранялись в течение 10 мес ($p < 0,01$), что ассоциировалось с уменьшением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С4-компонента комплемента. У 6 пациентов через 12 мес наблюдалось развитие ремиссии. Достоверное снижение дозы ГК имело место через 6 мес терапии. НЛР развивались редко. БЛМ был отменен в 4 случаях из-за недостаточной эффективности.

Таблица 3 Механизмы резистентности к «деплеции» В-клеток на фоне терапии МАТ к CD20-лимфоцитам

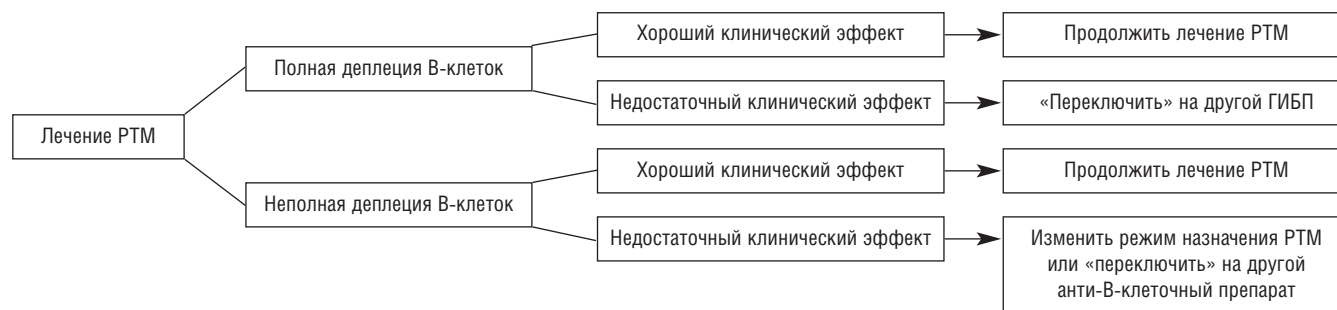
Механизм деплеции	Причины резистентности
Комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность	Гипокомплементемия Дефицит C1q Антихимерные антитела Короткое время полужизни Ig
Антитело-зависимый клеточный фагоцитоз	Полиморфизм CD11b Полиморфизм CD16b Дефекты фагоцитоза Гипергаммаглобулинемия Антихимерные антитела Короткое время полужизни Ig
Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность	Полиморфизм CD16b Дефекты ЕК-клеток Высокий уровень ИФН Антихимерные антитела Гипергаммаглобулинемия Короткое время полужизни Ig
Прямая гибель клеток	Полиморфизм CD11b Полиморфизм CD16b Дефекты фагоцитоза Гипергаммаглобулинемия Антихимерные антитела Короткое время полужизни Ig

В настоящее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ («двойная» анти-В-клеточная терапия) с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Полагают, что частично перекрывающиеся друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ и увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после введения РТМ [57, 58] обосновывают целесообразность применения БЛМ для поддержания эффекта терапии РТМ [59–64]. Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной анти-В-клеточной» терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ ($n=54$), из которых 40 пациентов получали РТМ, 7 — БЛМ, 7 — проводилась двойная анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ [65, 66]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ ($p < 0,05$) через год наблюдения. На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес выявлялось снижение концентрации IgG ($p < 0,02$) и IgM ($p < 0,03$), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органных повреждений.

Наряду с антителами к BAFF, разработан более универсальный лекарственный препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL, — атацицепт (Atacicept), представляющий собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека. Мы принимали участие в ранних фазах клинических испытаний атацицепта при РА [67] и СКВ [68]. Однако, по данным РПКИ (фаза II), атацицепт оказался неэффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ) и его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [69, 70]. В то же время в серии недавних РПКИ [71–73] продемонстрирована хорошая эффективность атацицепта при СКВ.

Практические рекомендации, касающиеся тактики лечения АИЗ с использованием анти-В-клеточной терапии, представлены на рисунке.

Длительноживущие плазматические клетки рассматриваются как конечная стадия дифференцировки В-клеток в процессе вторичного иммунного ответа. Они задерживаются в специфических зонах (survival niches) костного мозга и воспаленных тканей и обладают способностью синтезировать антитела в течение многих месяцев (и лет) в отсутствие антигенной стимуляции. Длительноживущие плазматические клетки резистентны к ГК, цитотоксическим препаратам и анти-В-клеточной терапии [74]. Предполагается, что в период обострения заболевания вновь образующиеся аутореактивные плазматические клетки могут накапливаться в пораженных тканях и вытеснять «старые» плазматические клетки, обладающие «протективными» эффектами. Низкомолекулярный ингибитор протеасом бортезомиб индуцирует апоптоз плазматических клеток и широко при-



Тактика применения РТМ при АИЗ

меняется при множественной миеломе. Бортезомиб вызывает деплецию короткоживущих и длительноживущих плазматических клеток и эффективно предотвращает развитие нефрита у мышей с волчаночно-подобным заболеванием и другими экспериментальными моделями аутоиммунной патологии [75]. В клинических исследованиях было показано, что лечение бортезомибом приводит к снижению титров антител при рефрактерных к стандартной терапии формах СШ, СКВ, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Однако риск развития тяжелых НЛР, в первую очередь периферической нейропатии, ограничивает применение бортезомиба при АИЗ человека.

Внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами АИЗ, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения [76]. Снижение стоимости лечения дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Это проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [77, 78].

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания «БИОКАД», занимающаяся производством биоаналогов и оригинальных ГИБП. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся ряд ГИБП, предназначенных для лечения АИЗ, включая РТМ [79]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог РТМ (Мабтера) — препарат Ацеллбия. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера и Ацеллбия, было инициировано несколько исследований этого препарата при РА: «**BIORA**» (**B**IOSimilar of **R**ituximab in rheumatoid Arthritis) у больных РА [80] и «**ALTERRA**» (**ALTE**rnative **R**ituximab regimen in **R**heumatoid Arthritis) [81], целью которых было доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия) и оригинального препарата РТМ (Мабтера) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным, и изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбии (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной взаи-

мозаменяемости препаратов Мабтера и Ацеллбия при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве «первого» ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (или другими базисными противовоспалительными нестероидными препаратами) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии базисными противовоспалительными нестероидными препаратами пациентов с РА и делает ее более доступной за счет низкой курсовой стоимости лечения этим препаратом. Наряду с Ацеллбией, завершаются клинические испытания других биоаналогов РТМ [82] — CP-P100 (Celltrion/Hospira) [83, 84], PF-05280586 (Pfizer) [85] и т. д.

Таким образом, нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и АИЗ другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют TLR, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли АПК; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При АИЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам V_{reg} , T_{reg} и фолликулярных Th-клеток, ДК. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами АИЗ и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге АИЗ. Эффективность терапии определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, костимуляция), Т-лимфоцитов и ДК. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и поиск новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, связанного с совершенствованием терапии аутоиммунных ревматических болезней.

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

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
- American Autoimmune Related Diseases Association. Autoimmune Disease Statistics. Available from: <https://www.aarda.org/news-information/statistics/#1488234345468-3bf2d325-1052.2017>
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2228-33. doi: 10.1172/JCI78088
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716-24. doi: 10.1038/ni.3731
- Melchers F. Checkpoints that control B-cell development. *J Clin Invest*. 2015;125:2203-10. doi: 10.1172/JCI78083
- Salinas GF, Braza F, Brouard S, et al. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2013;146:34-45. doi: 10.1016/j.clim.2012.10
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2194-202. doi: 10.1172/JCI78084
- Jennwein MF, Alter G. The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation. *Trends Immunol*. 2017 May;38(5):358-72. doi: 10.1016/j.it.2017.02.004
- Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B-cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2016 Dec;43:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.003
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Front Immunol*. 2017 Oct 4;8:1245. doi: 10.3389/fimmu.2017.01245
- Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B-Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
- Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017 Nov 16;8(1):12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B-cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. *J Clin Med*. 2017;6:1. doi: 10.3390/jcm6010012
- Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct 3;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
- Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
- Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun 6. pii: S1568-9972(18)30133-2.
- Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):650-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011
- Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
- Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):517-27. doi: 10.1002/acr.22968
- Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 1;56(10):e24-e48. doi: 10.1093/rheumatology/kex166
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p. (In Russ.)].
- Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420-8 [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
- Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117

32. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
33. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev
34. Scherer HU, Huizinga TWJ, Krönke G, et al. The B-cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar;14(3):157-69. doi: 10.1038/nrrheum.201
35. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):220-9. doi: 10.1002/eji.201646787
36. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
37. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1507-16. doi: 10.1002/art.30314
38. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. Interleukin (IL)-17-producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 2016 Jun;184(3):284-92. doi: 10.1111/cei.12771
39. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open*. 2018;4(1):e000256. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000256
40. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
41. Gerlag DM, Safy M, Majer KI, et al. A Single Infusion of Rituximab Delays the Onset of Arthritis in Subjects at High Risk of Developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
42. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
43. Tsanyan ME, Soloviev SK, Radenska-Lopovok SG, et al. Clinical And Morphological Improvement Of Lupus Nephritis Treated With Rituximab. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014;56(4):245-52. doi: 10.1515/folmed-2015-0003
44. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159-68 [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
45. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018 Jul;5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjrh.2018.17096
46. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Soloviev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
47. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett*. 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
48. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheum*. 2018 May 21. doi: 10.1002/art.40560
49. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):582-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
50. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
51. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B-cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/rheumatology/key042
52. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
53. Sanz I, Yasothan U, Kirkpatrick P. Belimumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(5):335-6. doi: 10.1038/nrd3436
54. Sanz I. Connective tissue diseases: targeting B-cells in SLE: good news at last! *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):255-6. doi: 10.1038/nrrheum.2011.48
55. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
56. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-7 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
57. Carter LM, Isenberg DA. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2672-9.
58. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFing effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18

59. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
60. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
61. Gonzalez-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:355-6.
62. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:490-4.
63. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27.
64. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
65. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
66. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
67. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):61-72. doi: 10.1002/art.23178
68. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(6):547-55. doi: 10.1177/0961203309102803
69. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1793-803. doi: 10.1002/art.30373
70. Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2015;67(11):2828-36. doi: 10.1002/art.39262
71. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2006-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205067
72. Gordon C, Wofsy D, Wax S, et al. Post Hoc Analysis of the Phase II/III APRIL-SLE Study: Association Between Response to Atacicept and Serum Biomarkers Including BlyS and APRIL. *Arthritis Rheum*. 2017;69(1):122-30. doi: 10.1002/art.39809
73. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheum*. 2018;70(2):266-76. doi: 10.1002/art.40360
74. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar;7(3):170-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
75. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 28;17:17. doi: 10.1186/s13075-015-0529-1
76. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
77. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
78. Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al; American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis Rheum*. 2018;70(3):334-44. doi: 10.1002/art.40388
79. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
80. Насонов ЕЛ, Зонина ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
81. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зонина ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
82. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*. 2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864. eCollection 2018.
83. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
84. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs*. 2018 Aug/Sep;10(6):934-43. doi: 10.1080/19420862.2018.1487912
85. Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. An Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr 25. doi: 10.1002/acr.23586

Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю.

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: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Contact: Vera Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

Поступила 26.06.18

В статье приводятся разработанные Американской коллегией ревматологов и Американской ассоциацией хирургов рекомендации по периоперационному лечению больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, ювенильным идиопатическим артритом и системной красной волчанкой, которым проводится плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. Рассматривается периоперационное применение противоревматической лекарственной терапии, включая базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, тофацитиниб и глюкокортикоиды. Все рекомендации являются условными и основаны на результатах ретроспективных клинических исследований, которые следует учитывать, принимая решения при выборе периоперационной антиревматической терапии.

Ключевые слова: предоперационная подготовка; эндопротезирование суставов; ревматические заболевания; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды. **Для ссылки:** Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов — 2017. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):549–555.

REVIEW OF THE 2017 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/AMERICAN ASSOCIATION OF HIP AND KNEE SURGEONS GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE MANAGEMENT AND ANTIRHEUMATIC THERAPY OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES BEFORE TOTAL KNEE AND HIP ARTHROPLASTY
Amirdzhanova V.N., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu.

The article presents the guidelines developed by the American College of Rheumatology and the American Association of Hip and Knee Surgeons for the perioperative management of patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, or systemic lupus erythematosus who are undergoing elective total hip or knee arthroplasty. It considers the perioperative use of antirheumatic drug therapy, including disease-modifying anti-inflammatory drugs, biological agents, tofacitinib, and glucocorticoids. All recommendations are conditional and based on the results of retrospective clinical trials, which should be considered when making decisions about perioperative antirheumatic therapy.

Keywords: preoperative preparation; arthroplasty; rheumatic diseases; disease-modifying antiinflammatory drugs; biological agents; glucocorticoids.

For reference: Amirdzhanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu. Review of the 2017 American College of Rheumatology/American Association of Surgeons guidelines for the perioperative management and antirheumatic therapy of patients with rheumatic diseases before total knee and hip arthroplasty. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):549–555 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-549-555

Тесное взаимодействие Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по вопросам подготовки больных ревматическими заболеваниями (РЗ) к оперативному лечению коленных и тазобедренных суставов позволило разработать рекомендации, основанные на ретроспективных клинических исследованиях, посвященных ведению взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА), ювенильным идиопатическим артритом

(ЮИА) и системной красной волчанкой (СКВ), которым проводится тотальное эндопротезирование коленных (ЭК) или тазобедренных суставов (ЭТ) [1]. В первую очередь авторы анализировали возможность применения традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и глюкокортикоидов (ГК). Обсуждаются сроки отмены терапии перед операцией и ее возобновления в послеоперационном периоде. Основные рекомендации имеют

умеренный или низкий уровень доказательности, поскольку прямых сравнений и рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ) не проводилось и учитывались только результаты ретроспективных клинических исследований.

Несмотря на то что широкое применение БПВП и ГИБП при РЗ существенно улучшило качество жизни пациентов, частота их направления к хирургам для выполнения ЭКС и ЭТС остается высокой [2–7].

В большинстве случаев оперативное лечение у больных воспалительными заболеваниями суставов и системными заболеваниями соединительной ткани улучшает их функциональный статус, уменьшает болевой синдром, однако случаи возникновения послеоперационных осложнений (инфекций, дислокаций) и реэндопротезирования у этой категории больных встречаются чаще, чем у больных остеоартритом [8–11]. Это объясняется как тяжестью воспалительных аутоиммунных или системных заболеваний соединительной ткани, так и длительным лечением БПВП, ГК, а в последнее десятилетие — и ГИБП. Перед артропластикой 67% пациентов с РА в США длительно получали БПВП, 46% — ГИБП, а 25% — ГК; 75% пациентов с СКВ получали иммуносупрессанты, 15% — ГК [7].

Несмотря на внедрение программы «Лечение до достижения цели», оптимальная стратегия назначения этих препаратов при длительно текущем заболевании до сих пор до конца не разработана [12–16].

Независимые факторы риска развития инфекции, такие как активность заболевания и существенные функциональные ограничения, имеют место во многих случаях, однако оптимальная периоперационная коррекция иммуносупрессивной терапии до проведения артропластики может существенно уменьшить или предотвратить этот риск [17–21]. В этой ситуации клиницистам необходимо иметь четкие рекомендации по применению противоревматической лекарственной терапии в период подготовки больных к оперативному лечению суставов и после операции.

Прямых доказательств пользы и вреда ГИБП и четких рекомендаций по ведению пациентов с РЗ в этот период практически не существует [22, 23]. РПКИ, посвященных отмене и возобновлению терапии при проведении эндопротезирования суставов, не проводилось. Многие доказательства являются косвенными и получены при проведении нехирургических исследований. Одной из дилемм является потенциальный риск возникновения инфекционных осложнений при продолжении противоревматической терапии (БПВП, ГК, ГИБП) и риск обострения заболевания при ее отмене.

Рекомендации относятся только к взрослым пациентам с РА, АС, ПсА, ЮИА и СКВ, которым показано ЭКС и ЭТС.

Они могут применяться в большинстве клинических ситуаций, но не во всех случаях и не в необычных ситуациях. При этом крайне важным является взаимодействие пациента, ревматолога и травматолога-ортопеда.

В настоящих рекомендациях не рассматриваются показания для эндопротезирования, выбор имплантата, хирургический подход или влияние коморбидных заболеваний, в том числе риск сердечно-сосудистых [9, 24] и тромбоэмболических осложнений. Эти ситуации обсуждаются в других публикациях [25–30].

Авторы ставили задачу ответить на следующие вопросы:

1. Можно ли продолжать противоревматическую терапию в периоперационном периоде?
2. При необходимости прекращения терапии — в какие сроки до проведения операции ее отменять?
3. Когда возобновлять терапию БПВП, ГИБП?
4. Какую дозу следует вводить во время операции пациентам, получающим ГК?

1. Рекомендации по применению БПВП в периоперационном периоде у больных РА, АС, ПсА, ЮИА, СКВ (см. таблицу).

Рекомендовано: продолжить прием текущей дозы метотрексата, лефлуномида, гидроксихлорохина или сульфасалазина.

Комментарии к рекомендации 1. Эта рекомендация основана на доказательствах умеренного качества, полученных при анализе систематических обзоров литературы, включавших РПКИ, посвященных изучению продолжения или прекращения лечения БПВП в периоперационном периоде при проведении различных операций, в том числе эндопротезирования суставов. Показано, что относительный риск (ОР) послеоперационного инфицирования при продолжении приема БПВП не только не возрастал, но фактически даже уменьшался по сравнению с больными, прекратившими терапию: ОР 0,39 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,91]. Кроме того, продолжение терапии БПВП способствовало снижению активности заболевания: ОР 0,06 (95% ДИ 1,0–1,10) [26, 31].

2. Рекомендации по применению ГИБП в периоперационном периоде у больных РА, АС, ПсА, ЮИА, СКВ.

Рекомендовано: отменить все существующие ГИБП до планового ЭКС или ЭТС, выполнять операцию, пропустив одно введение препарата

Комментарии к рекомендации 2. Эта рекомендация основана на косвенных доказательствах, поскольку никаких РКИ применения ГИБП у пациентов при ЭКС и ЭТС не проводилось. Анализ систематических обзоров литературы, метаанализов применения ГИБП по сравнению с плацебо или БПВП в терапевтической практике показал, что риск серьезных инфекций у пациентов, получающих ГИБП, увеличен с отношением шансов 1,5 (95% ДИ 0,61–8,87) [25–78]. Нет достаточных доказательств того, что риск развития серьезных инфекций различается при использовании разных групп ГИБП при проведении оперативных вмешательств, однако в дальнейшем такие данные могут быть получены. Несмотря на то что риск инфекционных послеоперационных осложнений при применении ГИБП не столь велик, а обострение заболевания при отмене терапии возникает достаточно часто, с точки зрения пациентов, риск получить инфекционное осложнение после операции является более опасным, чем обострение самого заболевания. Поэтому авторы рекомендаций не поддерживают дифференцировку ГИБП на менее или более опасные в отношении риска инфицирования в периоперационном периоде до тех пор, пока дальнейшие исследования не уточнят эти различия. Кроме того, серьезный риск инфицирования связан не столько с кон-

кретным препаратом, сколько с превышением его дозировки [33] и не увеличивается при назначении низких или стандартных доз. В то же время следует учитывать, что период полувыведения препарата может не соответствовать длительности иммунодепрессии. Поэтому дозы ГИБП должны быть скорректированы и одно введение препарата перед проведением операции должно быть отменено [25, 79–83].

Для пациентов с СКВ рассматривается применение ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ). Риск серьезных инфекций при использовании РТМ составляет от 0,66 до 0,73 [32, 36], риск для всех серьезных неблагоприятных реакций колеблется в диапазоне от 0,85 (95% ДИ 0,62–1,17) до 0,89 (95% ДИ 0,7–1,14) [50, 84]. Однако большинство данных являются косвенными, поэтому авторы рекомендаций считали, что применение этих препаратов связано с таким же риском инфекций, что и назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α , используемых для лечения РА. Рекомендовано планировать оперативное лечение после окончания очередного курса введения препарата (РТМ на 7-м месяце, БЛМ — на 5-й неделе). Следует отметить, что РТМ не был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения СКВ. БЛМ, одобренный для лечения СКВ, не изучался при активной тяжелой СКВ (например, при люпус-нефрите) [85–87].

Обсервационные исследования показали, что пациенты с активной СКВ имеют более высокий риск развития неблагоприятных реакций после хирургических вмешательств. Считается, что применение БЛМ при лечении СКВ не увеличивает периоперационный риск. Однако этому нет прямых доказательств, поскольку пока мало данных об ассоциации хирургического риска с продолжительностью иммунологического воздействия и концентрацией препарата в сыноворотке крови.

3. РА, АС, ПсА, ЮИА и тофацитиниб

Рекомендована отмена тофацитиниба за 7 дней до ЭКС или ЭТС

Комментарии к рекомендации 3. Исследования тофацитиниба при консервативном лечении РЗ показывают увеличение риска развития серьезных инфекций в 2,91 (95% ДИ 2,27–3,74) раза по сравнению с пла-

цебо [32, 38, 39, 42, 68, 70, 88, 89]. Препарат имеет очень короткий период полувыведения, однако в настоящее время накоплено недостаточно сведений о длительности его иммуносупрессивного действия. Тем не менее косвенные данные позволяют предположить, что все показатели возвращаются к норме через 7 дней после прекращения терапии. Авторами рекомендована отмена тофацитиниба по крайней мере за 7 дней до операции на суставах, сроки отмены препарата могут измениться в будущем с накоплением опыта.

Особенности медикаментозной терапии в периоперационном периоде при ЭКС и ЭТС

БПВП: ПРОДОЛЖИТЬ терапию перед проведением хирургических операций	Интервал введения	Продолжить или отменить
Метотрексат	Один раз в неделю	Продолжить
Сульфасалазин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Гидроксихлорохин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Лефлуномид	Ежедневно	Продолжить
ГИБП и тофацитиниб: ОТМЕНИТЬ одно введение препарата, возобновить терапию через 14 дней после операции при отсутствии признаков кровотечений и инфекции		Выполнить операцию после отмены препарата
Адалимумаб	1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед	На 2-й или 3-й неделе
Этанерцепт	1 раз в неделю или 2 раза в неделю	На 2-й неделе
Голимумаб	Каждые 4 нед (подкожно) или каждые 8 нед (внутривенно)	На 5-й неделе или На 9-й неделе
Инфликсимаб	Каждые 4, 6 или 8 нед	На 5-й, 7-й или 9-й неделе
Абатацепт	1 раз в месяц (внутривенно) или 1 раз в неделю (подкожно)	На 5-й неделе или На 2-й неделе
Цертулизумаб пэгол	Каждые 2 или 4 нед	На 3-й или 5-й неделе
РТМ	1 раз в 6 мес	На 7-м месяце
Тоцилизумаб	1 раз в неделю (подкожно) или 1 раз в 4 нед (внутривенно)	На 2-й неделе или На 5-й неделе
Анакинра	Ежедневно	На 2-й день
Секукинумаб	1 раз в 4 нед	На 5-й неделе
Устекинумаб	1 раз в 12 нед	На 13-й неделе
БЛМ	1 раз в 4 нед	На 5-й неделе
Тофацитиниб	1 или 2 раза в день	Через 7 дней после последней дозы
Активная СКВ: ПРОДОЛЖИТЬ медикаментозную терапию перед операцией		
Микофенолата мофетил	2 раза в сутки	Продолжить
Азатиоприн	1 или 2 раза в сутки	Продолжить
Циклофосфан	2 раза в сутки	Продолжить
Такролимус	2 раза в сутки (внутривенно или перорально)	Продолжить
Неактивная СКВ: ОТМЕНИТЬ		
Микофенолата мофетил	2 раза в сутки	Отменить
Азатиоприн	1 или 2 раза в сутки	Отменить
Циклофосфан	2 раза в сутки	Отменить
Такролимус	2 раза в сутки (внутривенно или перорально)	Отменить

4. Активная СКВ.

Рекомендовано продолжить прием текущей дозы микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина или такролимуса на протяжении всего периоперационного периода у всех пациентов, которым проводится ЭКС или ЭТС.

Комментарии к рекомендации 4. Существует небольшой опыт периоперационного применения этих лекарственных средств у пациентов с активной СКВ. Косвенные данные, касающиеся их использования при хирургических вмешательствах у пациентов после трансплантации органов, свидетельствуют о безопасности продолжения такой терапии. Тем не менее решение о тактике лекарственной терапии при хирургическом лечении пациентов с активной СКВ в каждом случае должно приниматься индивидуально совместно с ревматологом.

5. Неактивная СКВ.

Рекомендовано отменить микофенолата мофетил, азатиоприн, циклоспорин или такролимус за 1 нед до ЭКС или ЭТС у всех пациентов.

Комментарии к рекомендации 5. Для пациентов с неактивной СКВ продолжительность периода обострения заболевания после отмены препаратов неизвестна, в то время как существует известный риск инфекционных осложнений, связанный с этими препаратами. Поэтому тщательный мониторинг пациентов после операции позволил бы возобновить прием лекарств в раннем послеоперационном периоде через 3–5 дней после операции при отсутствии осложнений, вызванных нарушением заживления ран или инфекциями любой локализации [90, 91].

6. РА, АС, ПсА, ЮИА, СКВ:**возобновление терапии ГИБП после ЭКС и ЭТС.**

Рекомендовано возобновить терапию ГИБП после ЭКС и ЭТС через 14 дней после заживления операционной раны.

Комментарии к рекомендации 6. Возобновление терапии ГИБП у пациентов, получавших эти препараты до операции, через 14 дней оправданно после заживления операционной раны, снятия швов (скобы должны отсутствовать), дренажей, при отсутствии значительного отека, эритемы и других клинических признаков инфекции [25]. Оптимальный срок возобновления терапии ГИБП после операции точно не установлен, но пациенты должны быть предупреждены о высоком риске развития инфекции при открытой ране.

7. РА, АС, ПсА, СКВ и ГК.

Рекомендовано продолжить прием текущей суточной дозы ГК у взрослых пациентов с РА, АС, ПсА или СКВ при ЭКС и ЭТС.

Комментарии к рекомендации 7. Эта тактика, по мнению авторов рекомендаций, является предпочтительной по сравнению с периоперационным введением «стрессовых доз» ГК. Не было отмечено существенной гемодинамической разницы между пациентами, получающими обычную поддерживающую дозу ГК, и теми, кто получал «стрессовые дозы» ГК [92]. Эта рекомендация относится только к взрослым больным, которые получают ГК в дозе до 16 мг в день (в пересчете на преднизолон), но не относится к пациентам, получающим ГК по поводу ЮИА, первичной адреналовой недостаточности или гипоталамической дисфункции.

Обсуждение

Совместный проект Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов объединил основные заинтересованные стороны (врачей-ревматологов, травматологов-ортопедов, методистов и пациентов) для создания посредством консенсуса рекомендаций по лекарственной терапии взрослых пациентов с РЗ, которые готовятся к плановым операциям на коленных и тазобедренных суставах.

На сегодняшний день нет полного взаимопонимания среди хирургов-ортопедов и ревматологов по вопросу оптимального применения антиревматических лекарственных препаратов в периоперационном периоде, что затрудняет ведение больных. Предложенные рекомендации касаются использования БПВП, ГИБП и ГК у взрослых пациентов с РА, АС, ПсА, ЮИА и СКВ, поскольку эти препараты часто применяются при проведении ЭКС и ЭТС и связанный с ними риск возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде неодинаков. Вероятно, разработка оптимальных рекомендаций может способствовать его уменьшению.

Основным ограничением рекомендаций является недостаточное число высококачественных прямых исследований, посвященных изучению риска возникновения инфекционных осложнений и обострений заболевания в периоперационном периоде при отмене лекарственных препаратов. Косвенный характер доказательств был основной причиной того, что их качество считалось низким, а все рекомендации — условными.

Тем не менее они основаны на результатах лучших доступных исследований.

Такие проблемы, как сердечно-сосудистый риск, тромбоз глубоких вен, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, в данных рекомендациях не рассматривались.

Комиссия по разработке рекомендаций сочла целесообразным предложить «дорожную карту» для будущих исследований, которые могут быть проведены в рамках сотрудничества между врачами различных специальностей, прежде всего ревматологами и травматологами-ортопедами.

1. Периоперационное ведение больных, получающих ГК.

Хотя эксперты придерживаются точки зрения о необходимости сохранения постоянной дозы ГК без применения «стресс-доз», ограниченное число включенных в соответствующие исследования пациентов, гетерогенность дозы, различие нозологических форм и хирургических процедур в настоящее время не позволяют однозначно судить о правильности того или иного подхода.

2. Периоперационное ведение больных, получающих ГИБП. Группа по разработке рекомендаций предложила изучить существующие ГИБП по материалам регистра и административных баз данных, а также планировать многоцентровые РПКИ для определения оптимальных стратегий применения этих препаратов.

3. Периоперационное применение БПВП. До настоящего времени в РПКИ у пациентов, которым проводилось оперативное лечение, использовались более низкие дозы метотрексата, по сравнению с теми, которые применяются сейчас. Немногочисленные исследования лефлуномида включают небольшое число пациентов. Многоцентровые РПКИ должны проводиться с оценкой сопутствующих заболеваний и учитывать применение ГК.

Авторы признают, что рекомендации охватывают не все потенциальные периоперационные клинические сценарии, а включают лишь наиболее распространенные. Они не заменяют периоперационную клиническую оценку и не исключают обсуждение рисков и преимуществ ЭКС и ЭТС, будучи рабочим документом. Эксперты считают, что соблюдение рекомендаций является добровольным, окончательное решение относительно их применения должно быть принято лечащим врачом с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Признание отсутствия качественных доказательств в этой области должно заложить основу для будущих исследований. Рекомендации подлежат периодическому пе-

ресмотру, что обусловлено эволюцией медицинских знаний, технологий и практики.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за рукопись.

ЛИТЕРАТУРА

- Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2017;69(8):1538-51. doi: 10.1002/art.40149
- Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care.* 2008;14:234-54.
- Ravi B, Croxford R, Reichmann WM, et al. The changing demographics of total joint arthroplasty recipients in the United States and Ontario from 2001 to 2007. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:637-47. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.014
- Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, et al. Arthroplasty rates are increased among US patients with systemic lupus erythematosus: 1991-2005. *J Rheumatol.* 2014;41:867-74. doi: 10.3899/jrheum.130617
- Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, et al. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1432-9. doi: 10.1002/art.38384
- Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, et al. Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged: results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1081-9. doi: 10.1002/art.38344
- Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P. Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003: an indication of improved longterm outcomes of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:341-4. doi: 10.1136/ard.2006.057067
- Ravi B, Croxford R, Hollands S, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:254-63. doi: 10.1002/art.38231
- Lin JA, Liao CC, Lee YJ, et al. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202758
- Singh JA, Inacio MC, Namba RS, Paxton EW. Rheumatoid arthritis is associated with higher ninety-day hospital readmission rates compared to osteoarthritis after hip or knee arthroplasty: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:718-24. doi: 10.1002/acr.22497
- Roberts JE, Mandl LA, Su EP, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have increased risk of short-term adverse events after total hip arthroplasty. *J Rheumatol.* 2016;43:1498-502. doi: 10.3899/jrheum.151373
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-95 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
- Goodman SM, Ramsden-Stein DN, Huang WT, et al. Patients with rheumatoid arthritis are more likely to have pain and poor function after total hip replacements than patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1774-80. doi: 10.3899/jrheum.140011
- Goodman SM, Johnson B, Zhang M, et al. Patients with rheumatoid arthritis have similar excellent outcomes after total knee replacement compared with patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2016;43:46-53. doi: 10.3899/jrheum.150525
- LoVerde ZJ, Mandl LA, Johnson BK, et al. Rheumatoid arthritis does not increase risk of short-term adverse events after total knee arthroplasty: a retrospective case-control study. *J Rheumatol.* 2015;42:1123-30. doi: 10.3899/jrheum.141251
- Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, et al. Patterns and associated risk of perioperative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol.* 2013;40:617-23. doi: 10.3899/jrheum.121171
- Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:774-81. doi: 10.1086/666641
- Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1713-20. doi: 10.1002/art.24060
- Goodman SM, Menon I, Christos PJ, et al. Management of perioperative tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:573-82.
- Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:785-91. doi: 10.1136/ard.2010.128637
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2294-300. doi: 10.1002/art.10529
- Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty.* 2012;Suppl 27:61-5. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 2011;60:22-3.
- Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2008;Suppl 1:S3-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.010
- Периоперационное ведение пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации «Ревматология». Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 360-70 [Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis who need endoprosthetics of large joints of lower extremities. In: Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii «Revmatologiya»* [Russian Clinical Recommendations «Rheumatology»]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 360-70 (In Russ.)].

26. Амирджанова ВН, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):366-76 [Amirdzhanova VN, Makarov MA, Byalik EI, et al. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):366-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-366-375
27. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative b blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:e13-118. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.010
28. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative b blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2009;120:e169-276. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192690
29. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl 2:e278S-325S.
30. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:746-7. doi: 10.2106/JBJS.9408.EBO746
31. Савенкова НА, Амирджанова ВН, Макаров СА и др. Отменять ли базисную терапию больным ревматоидным артритом перед эндопротезированием суставов? Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):46-50 [Savenkova NA, Amirdzhanova VN, Makarov SA, et al. Should disease-modifying therapy be stopped in patients with rheumatoid arthritis before endoprosthetic joint replacement? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1460
32. Strand V, Ahadieh S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2
33. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9
34. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF- α inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD005468.
35. Ito H, Kojima M, Nishida K, et al. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent: a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2015;25:672-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1014302
36. Lopez-Olivo MA, Amezcaga-Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356.
37. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD007649.
38. Song GG, Bae SC, Lee YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med*. 2014;29:656-63. doi: 10.3904/kjim.2014.29.5.656
39. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and longterm extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2924-37. doi: 10.1002/art.38779
40. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127:1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012
41. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2014;28:211-28. doi: 10.1007/s40259-013-0074-x
42. He Y, Wong AY, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298
43. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD004525.
44. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33:2199-213. doi: 10.1007/s00296-013-2772-6
45. Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23:497-506. doi: 10.1007/s00590-012-1035-7
46. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:583-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202470
47. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13:731-44. doi: 10.1631/jzus.B1200057
48. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1035-50. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.734
49. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343
50. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2011;31:1493-9. doi: 10.1007/s00296-010-1526-y
51. Katikireddi VS, Whittle SL, Hill CL. Tumour necrosis factor inhibitors and risk of serious infection in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:12-26. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01457.x
52. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:339-53. doi: 10.1592/phco.30.4.339
53. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2010;25:1-17. doi: 10.3904/kjim.2010.25.1.1
54. An MM, Zou Z, Shen H, et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:49-59. doi: 10.1007/s00228-009-0754-0
55. Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2009;70:337-44. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02296.x
56. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebocontrolled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1756-61. doi: 10.1136/ard.2008.098822

57. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1136-45. doi: 10.1136/ard.2008.091025
58. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor a drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:52. doi: 10.1186/1471-2474-9-52
59. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-a inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2008;35:883-90.
60. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33:2398-408.
61. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275-85. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
62. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:379-84. doi: 10.1136/ard.2005.035287
63. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, et al. Safety profile of certolizumab pegol in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety.* 2015;38:869-88. doi: 10.1007/s40264-015-0336-2
64. Tarp S, Furst DE, Luta G, et al. Risk of serious adverse effects associated with different biological and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:176-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3288
65. De la Forest M, Brugneaux J, Utard G, Salliot C. Safety of anti-TNFs in RA patients in real life: results from a systematic literature review and meta-analyses from biologic registers [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:702. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2781
66. Hochberg M, Janssen K, Broglio K, et al. Comparison of abatacept and other biologic DMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis patients: a systematic literature review and network meta-analysis [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2:676. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5331
67. Tarp S, Tarp U, Andersen LS, et al. Serious adverse events associated with using biological agents to treat rheumatic diseases: network meta-analysis from a national guideline panel [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl:S997-8.
68. He Y, Wong A, Chan E, et al. Safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety.* 2013;36:852-3.
69. Singh JA, Wells G, Christensen R, et al. Risk of cancer, serious lung infections and death with biologics: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.276
70. Ahadieh S, Checchio T, Tensfeldt T, et al. Meta-analysis of malignancies, serious infections, and serious adverse events with tofacitinib or biologic treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Pharmacokinetics Pharmacodynamics.* 2013;40:S93-4.
71. Lin T, Shamliyan T, Choi H, et al. The safety of anti-TNF biologic agents in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 35 RCTs [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl:S1854.
72. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy, safety and tolerability of using abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Brazil J Pharm Sci.* 2012;48:781-91. doi: 10.1590/S1984-82502012000400022
73. Cormier H, Barnette T, Schaefferbeke T. The risk of serious infection with and without anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a metaanalysis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2011;63 Suppl:S878.
74. Dommasch E, Troxel A, Shin D, et al. The safety of tumor necrosis factor antagonists in patients with psoriatic disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:AB8. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.734
75. Rieder S, Thompson A, Pope J. Anti-TNF therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2010;37:1343.
76. Powers J, Martin R. Incidence of serious infectious events with methotrexate treatment: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:AB4.
77. Volkman ER, Agrawal H, Maranian P, Furst DE. Rituximab for rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Clin Med.* 2010;2:749-60.
78. Kaine JL. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: a review. *Curr Ther Res.* 2007;68:379-99. doi: 10.1016/j.curtheres.2007.12.001
79. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34 Suppl 1:12-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.004
80. Jinesh S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs. *Inflammopharmacology.* 2015;23:71-7. doi: 10.1007/s10787-015-0229-0
81. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor-a monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther.* 2003;25:1700-21. doi: 10.1016/S0149-2918(03)80164-9
82. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1119-28. doi: 10.1177/0091270007305297
83. Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Макаров СА, Насонов ЕЛ. Осложнения после эндопротезирования суставов у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):43-8 [Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Makarov SA, Nasonov EL. Complications after endoprosthetic joint replacement in patients receiving genetically engineered biological agents. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-708
84. Tarp S, Furst DE, Maarten B, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:417-25.
85. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18:767-76. doi: 10.1177/0961203309106174
86. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29:707-16. doi: 10.1007/s10067-010-1387-5
87. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-30. doi: 10.1002/art.30613
88. Ahadieh S, Checchio T, Tensfeldt T, et al. Meta-analysis of malignancies, serious infections, and serious adverse events with tofacitinib or biologic treatment in rheumatoid arthritis clinical trials [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10 Suppl):S726.
89. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signaling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1311-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028
90. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg.* 2008;143:1222-6. doi: 10.1001/archsurg.143.12.1222
91. Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Seward J. Prevention of herpes zoster: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-30.
92. Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2013;7:119-24. doi: 10.2174/1874312920131210005

Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом

Авдеева А.С.¹, Черкасова М.В.¹, Кусевич Д.А.², Рыбакова В.В.², Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
 9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Avdeeva;
 9056249400@mail.ru

Поступила 04.04.18

Цель исследования — изучить динамику показателей острой фазы воспаления [СОЭ, С-реактивного белка (СРБ)], аутоантител [IgM/IgA ревматоидных факторов (РФ), антител к цитруллинированным белкам], иммуноглобулинов классов G, M и A, CD19+ В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом (РА) через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ) в суммарной дозе 1200 мг.

Материал и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА (в том числе 18 женщин, медиана возраста — 61,5 [54; 66,5] года, длительности заболевания — 39,5 [20; 84] года, DAS28 — 5,6 [4,9; 6,8]). Всем больным проведено по две инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, а затем через 12 и 24 нед после первой инфузии препарата.

Результаты и обсуждение. У ответивших на терапию индекс DAS28, СОЭ и уровень СРБ достоверно снижались через 12 и 24 нед после применения РТМ. Достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответчиков выявлено на 12-й и 24-й неделях и составляло 79,7 и 87,1% от исходного уровня. Уровень IgA РФ достоверно снижался на 72 и 85% от исходного уровня на 12-й и 24-й неделях терапии РТМ у больных с хорошим эффектом, а у больных с удовлетворительным ответом — на 59,7% на 12-й неделе и на 67,5% на 24-й неделе. Концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотках ответивших на терапию оставалась высокой на всем протяжении наблюдения. Деpletion CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе терапии у всех пациентов (абсолютное содержание — 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,0030 [0,0003; 0,0270] 10⁹/л). Средние уровни иммуноглобулинов как в группе пациентов с хорошим, так и среди больных с удовлетворительным эффектом оставались в пределах нормы.

Заключение. Анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение активности заболевания, лабораторных показателей воспалительной активности, концентрации аутоантител, полную деpleцию В-лимфоцитов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; биоаналог ритуксимаба; активность заболевания; аутоантитела; В-лимфоциты.

Для ссылки: Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА и др. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):556–563.

IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF A RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELBIA, BIOCAD) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.¹, Cherkasova M.V.¹, Kusevich D.A.², Rybakova V.V.², Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to study changes of acute-phase reactants (erythrocyte sedimentation rate — ESR, C-reactive protein — CRP), autoantibodies (IgM/IgA rheumatoid factors — RF, anti-citrullinated protein antibodies), immunoglobulin classes G, M, and A, and CD19+ B-lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis (RA) 12 and 24 weeks after initiation of therapy with a rituximab (RTM) biosimilar at a total dose of 1200 mg.

Subjects and methods. Examinations were made in 20 patients with a reliable diagnosis of RA (including 18 women; median age, 61.5 [54; 66.5] years; disease duration, 39.5 [20; 84] years; DAS28, 5.6 [4.9; 6.8]). All the patients received two intravenous infusions of RTM (Acclbia®) 600 mg at a 2-week interval during therapy with methotrexate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids. Clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before therapy and then 12 and 24 weeks after the first infusion of the drug.

Results and discussion. DAS28, ESR, and CRP level in respondents significantly decreased 12 and 24 weeks after RTM administration. The serum IgM RF concentration in the respondents was found to be significantly reduced at weeks 12 and 24 and amounted to 79.7 and 87.1% of baseline, respectively. The IgA RF level significantly decreased by 72 and 85% of baseline at weeks 12 and 24 of RTM therapy, respectively, in patients with a good response, and by 59.7 and 67.5% at weeks 12 and 24 in patients with a satisfactory response. The serum concentration of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the respondents remained high throughout the follow-up. All the patients achieved CD19+ B-cell depletion at week 12 of therapy (absolute levels, 0); there was an increase in the level of CD19+ B-lymphocytes at week 24 (0.0030 [0.0003; 0.0270] 10⁹/l). In both in the good and satisfactory response groups, the mean immunoglobulin levels remained within normal limits.

Conclusion. The analysis of the efficiency of two infusions of the RTM biosimilar at a total dose of 1200 mg following 24 weeks of therapy initiation suggests that the drug is able to cause reductions in disease activity, laboratory signs of inflammatory activity, autoantibody concentrations, and complete B-lymphocyte depletion.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab biosimilar; disease activity; autoantibodies; B-lymphocytes.

For reference: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Kusevich DA, et al. Immunological effects of a rituximab biosimilar (Acclbia, BIOCAD) in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):556–563 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-556-563

Развитие иммунопатологического процесса при ревматоидном артрите (РА) сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (ревматоидных факторов — РФ, антител к цитруллинированным белкам — АЦБ), которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [1–3]. В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и ectopический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, лимфотоксина, ИЛ10 и др. [4, 5]. В связи с этим В-клетки служат перспективными терапевтическими мишенями при РА. В настоящее время одним из наиболее эффективных и безопасных анти-В-клеточных препаратов является ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [6].

Имеются данные, что РТМ индуцирует выраженное снижение уровня маркеров острой фазы воспаления, включая СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (САА), при РА [7–9]. Наряду с этим обнаружено значительное уменьшение концентрации IgM РФ на фоне применения РТМ, достигающее 30–60%. В отличие от IgM РФ, сывороточный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) под действием РТМ, как правило, не изменяется либо незначительно понижается [7–9]. Показано, что серопозитивность по IgM РФ/АЦЦП и высокие уровни данных аутоантител в крови служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ [9–16].

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) и зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. завершено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® у пациентов с активным РА (BIOA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [17], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия® для терапии РА.

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в дозах более низких, чем те, которые предлагаются в стандартных рекомендациях и инструкциях, касающихся применения этого препарата [18, 19]. Принимая во внимание рекомендации по дозировке РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м²) и среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6–1,7 м², можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в диапазоне доз 600–700 мг на инфузию [20]. Поэтому у пациентов с РА, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), был выбран режим дозирования РТМ, заключаю-

щийся в инфузии препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг с интервалом 2 нед каждые 6 мес. Целью нашей работы являлось изучение динамики показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦБ), иммуноглобулинов классов G, M и A, количество В-лимфоцитов у больных РА через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом РТМ в суммарной дозе 1200 мг, а также взаимосвязи изменения лабораторных показателей с эффективностью терапии.

Материал и методы

Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги — ACR/EULAR, 2010), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в период с 2016 по 2017 г. (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me — 39,5 мес), серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии Ацеллбией® получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе (Me [25-й; 75-й перцентили] 15 [10; 17,5] мг) не менее 4 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по две инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28. Функциональное состояние больных оценивали с помощью опросника HAQ.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрэну (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ, IgG, IgM,

Таблица 1 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=20)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	2 (10)/18(90)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	39,5 [20,0; 84,0]
Рентгенологическая стадия, n (%), I /II/III/IV	2 (10)/13 (65)/4 (20)/1 (5)
ФК, I /II/III/IV, n (%)	4 (20)/11 (55)/5 (25)/0
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ (по Вестергрэну), мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ, мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	197,0 [83,2; 492,5]
IgM РФ-позитивные, n (%)	18 (90)
IgM РФ-негативные, n (%)	2 (10)
АЦЦП, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП-позитивные, n (%)	20 (100)

IgA измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы (ВГН) IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высоко позитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низко позитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) значения концентрации IgM РФ. Нормальный уровень IgG составлял 8,0–17,0 г/л, IgA для мужчин – 1,0–4,9 г/л, для женщин – 0,85–4,5 г/л, IgM для мужчин – 0,5–3,2 г/л, для женщин – 0,6–3,7 г/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; ВГН – 5,0 Ед/мл). Выделялись высоко позитивные ($>15,0$ Ед/мл), низко позитивные (5,0–15,0 Ед/мл) и негативные ($\leq 5,0$ Ед/мл) уровни АЦЦП. Определение концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, ВГН для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 Ед/мл. Выделены высоко позитивные ($>60,0$ Ед/мл), низко позитивные (20,0–60,0 Ед/мл) и негативные ($\leq 20,0$ Ед/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

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–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов 18 (90%) были позитивны по IgM РФ, 16 (80%) – по IgA РФ, 20 (100%) – по АЦЦП и 18 (90%) – по АМЦВ. Высоко позитивные уровни IgM РФ регистрировались у 17 (85%), IgA РФ – у 10 (50%), АЦЦП – у 16 (80%) и АМЦВ – у 17 (85%) больных.

До начала терапии РТМ в группе пациентов, хорошо ответивших на лечение, уровень АМЦВ был достоверно выше, чем у больных с удовлетворительным эффектом или отсутствием эффекта препарата (Ме 1000 [1000; 1000] и 225,9 [60,8; 654,5] Ед/мл соответственно; $p < 0,05$), также отмечалась тенденция к более высокому уровню IgM РФ среди пациентов с хорошим эффектом РТМ (414 [263; 502] и 170 [52,5; 519] МЕ/мл; $p = 0,05$), уровни остальных показателей в этих группах больных достоверно не различались.

Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от ответа на препарат представлена в табл. 2. У ответивших на терапию индекс DAS28 и уровни лабораторных маркеров активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно снижались на 12-й и 24-й неделях после применения РТМ (см. рисунок, а–в). В группе больных с хорошим эффектом лечения концентрация СРБ и СОЭ достигала нормальных значений к 12-й неделе; среди пациентов с удовлетворительным эффектом СОЭ нормализовалась к 12-й неделе, а нормальные значения СРБ не были достигнуты и к 24-й неделе наблюдения. По сравнению с исходными данными, к 24-й неделе СОЭ снижалась в 3,3 раза у пациентов с хорошим и в 1,8 раза у пациентов с удовлетворительным ответом; уровень СРБ – в 3,9 раза у больных с хорошим и в 1,4 раза у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

На фоне лечения РТМ достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках ответчиков выявлено на 12-й, 24-й неделях и составляло соответственно 79,7 и 87,1% от исходного уровня (см. табл. 2, рисунок, г), при этом у 10% IgM РФ-позитивных больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. Уровень IgA РФ достоверно снижался на 72 и 85% от исходного уровня соответственно на 12-й и 24-й неделях у больных с хорошим эффектом а у больных с удовлетворительным ответом – на 59,7% на 12-й неделе и на 67,5% на 24-й неделе (см. табл. 2, рисунок, д). По группе в целом среднее значение содержания IgA РФ к 24-й неделе соответствовало норме.

Концентрация АЦЦП в сыворотках ответивших на терапию оставалась высокой на всем протяжении наблюдения; у 15% АЦЦП-позитивных больных произошла сероконверсия в АЦЦП-отрицательные результаты. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 46,4 и 60,8% соответственно через 12 и 24 нед после начала применения РТМ (см. табл. 2, рисунок, е и ж).

Деплеция CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абсолютное содержание – 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,0030 [0,0003; 0,0270] $10^9/\text{л}$), деплеция к 24-й неделе сохранялась у 14 (70%) пациентов, у двух пациентов, не ответивших на терапию, регистрировалось практически полное восстановление уровня В-лимфоцитов к 24-й неделе (до 5,56 и 4,77%; см. табл. 2, рисунок, з).

Достоверное снижение уровня IgG у ответивших на терапию РТМ наблюдалось к 24-й неделе и составило 15,4% от исходного уровня (см. табл. 2). Снижение уровня IgM у ответивших выявлено на 24-й неделе и составляло 36,4%. Достоверное снижение уровня IgA выявлено также на 24-й неделе на 37,3% (см. табл. 2), однако средние уровни иммуноглобулинов как в группе пациентов с хорошим эффектом препарата, так и среди больных с удовлетворительным эффектом оставались в пределах нормы.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение биоаналога РТМ (Ацеллбии®) у пациентов с активным РА, резистентным к стандартному лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГК, приводит к достоверному снижению активности заболевания, лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ), а также концент-

Таблица 2 Уровни иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Недели	Группа в целом (n=20)	Отвечившие на терапию (n=17)	Хороший ответ (n=5)	Умеренный ответ / нет ответа (n=15)
DAS28	0	5,6 [4,9; 6,8]	5,6 [5,3; 6,8]	5,6 [5,2; 6,6]	5,6 [4,7; 6,9]
	12	4,3 [3,2; 4,8]*	4,1 [3,3; 4,5]*	4,2 [2,6; 4,4]*	4,4 [3,3; 5,1]*
	24	4,1 [3,1; 4,7]*	3,8 [3,1; 4,5]*	2,5 [2,3; 2,6]*	4,5 [3,8; 4,8]*
СОЭ, мм/ч	0	45,0 [19,5; 80,0]	50,0 [24,0; 73,0]	40,0 [40,0; 70,0]	50,0 [14,0; 87,0]
	12	20,0 [16,0; 38,0]*	20,0 [16,0; 36,0]*	16,0 [12,0; 18,0]*	22,0 [18,0; 40,0]*
	24	21,5 [12,0; 31,0]*	20,0 [12,0; 32,0]*	12,0 [10,0; 12,0]*	28,0 [14,0; 36,0]*
СРБ, мг/л	0	12,3 [8,9; 45,2]	14,4 [9,2; 44,4]	10,2 [8,6; 37,1]	14,4 [9,2; 46,0]
	12	4,9 [2,2; 11,3]*	4,7 [2,4; 8,6]*	3,9 [1,6; 5,1]*	5,7 [2,4; 13,3]*
	24	4,9 [2,3; 21,9]*	4,9 [2,6; 14,3]*	2,6 [1,2; 4,2]*	10,4 [2,7; 24,1]*
IgM РФ, МЕ/мл	0	232,0 [105,2; 510,5]	263,0 [131,0; 502,0]	414,0 [263,0; 502,0]	170,0 [52,5; 519,0]
	12	54,1 [32,35; 129,0]*	53,2 [31,8; 112,0]*	101,0 [53,2; 112,0]*	45,8 [26,4; 146,0]*
	24	39,2 [25,4; 101,0]*	33,9 [24,6; 100,0]*	62,6 [33,9; 102,0]*	33,5 [14,0; 100,0]*
IgA РФ, Ед/мл	0	81,5 [26,3; 185,2]	58,3 [26,8; 164,0]	104,7 [58,3; 141,4]	54,9 [16,9; 200,4]
	12	24,8 [10,0; 63,0]*	22,1 [13,5; 37,6]*	29,2 [13,5; 37,4]*	22,1 [6,5; 63,6]*
	24	16,8 [7,9; 45,0]*	17,8 [4,3; 36,2]*	15,7 [11,6; 74,8]*	17,8 [4,3; 36,2]*
АЦЦП, Ед/мл	0	112,7 [18,3; 264,8]	159,6 [19,3; 265,1]	71,2 [31,9; 264,5]	120,4 [14,2; 265,1]
	12	71,7 [12,4; 161,6]*	71,6 [12,2; 168,3]*	71,6 [61,9; 227,8]	71,8 [12,2; 154,9]*
	24	61,3 [13,12; 129,4]	56,8 [13,3; 124,1]	42,4 [13,3; 53,2]	69,6 [13,0; 135,1]
АМЦВ, Ед/мл	0	392,6 [75,7; 1000,0]	580,4 [64,5; 1000,0]	1000 [1000; 1000]	225,9 [60,8; 654,5]*
	12	210,5 [40,3; 940,6]*	191,8 [22,9; 1000,0]*	1000,0 [475,1; 1000,0]	109,6 [22,9; 415,9]
	24	153,8 [43,1; 702,8]	132,5 [61,8; 832,4]	295,8 [132,5; 329,8]*	126,9 [24,4; 832,4]
CD19+ В-лимфоциты, %	0	9,2 [7,3; 11,7]	8,3 [7,3; 11,5]	8,2 [7,8; 12,5]	10,1 [6,8; 11,5]
	12	0,005 [0; 0,01]*	0,01 [0; 0,01]*	0,01 [0,01; 0,01]*	0 [0; 0,01]*
	24	0,205 [0,015; 1,700]*	0,16 [0,01; 0,25]*	0,04 [0; 0,21]*	0,22 [0,02; 2,15]*
IgG, г/л	0	11,9 [9,3; 14,1]	11,7 [9,6; 14,0]	12,3 [12,1; 14,0]	11,6 [8,9; 14,2]
	24	9,9 [8,7; 11,0]*	9,9 [8,7; 10,6]*	10,5 [8,4; 10,8]	9,9 [8,7; 11,2]*
IgM, г/л	0	1,3 [0,9; 1,7]	1,1 [0,9; 1,5]	1,5 [1,4; 2,2]	1,1 [0,9; 1,6]
	24	0,8 [0,6; 1,3]*	0,7 [0,5; 1,0]*	0,8 [0,8; 0,9]*	0,7 [0,5; 1,4]*
IgA, г/л	0	3,7 [2,7; 4,1]	3,7 [2,7; 3,7]	3,7 [2,9; 4,2]	3,7 [2,3; 3,9]
	24	2,7 [1,8; 3,3]*	2,3 [1,6; 3,1]*	2,3 [1,9; 2,8]*	2,9 [1,6; 3,3]*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; * – $p < 0,05$ между группами хорошего ответа и умеренного ответа или его отсутствия.

рации аутоантител (IgM/IgA РФ, АМЦВ). По данным литературы, РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ, достигающее 40% через 28 нед после введения препарата [7–9]. В нашей группе пациентов наблюдалась нормализация концентрации СРБ к 24-й неделе, а СОЭ – уже через 12 нед после первой инфузии препарата.

Для мониторинга терапии ГИБП в настоящее время используются не только клинические и лабораторные показатели активности, но и ряд иммунологических маркеров, изменение уровня которых может наблюдаться на фоне проводимого лечения, а также служить ранним предиктором обострения заболевания [7–9, 21–24].

Наряду со снижением уровня маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), у обследованных нами больных РА, получавших РТМ, наблюдалось достоверное уменьшение концентрации IgM/IgA РФ и АМЦВ при отсутствии существенной динамики значений АЦЦП. При оценке влияния РТМ на уровень аутоантител было установлено снижение уровня IgM/IgA РФ к 12-й неделе после начала лечения, при этом у 10% позитивных по IgM РФ больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. Другими авторами также показано уменьшение концентрации IgM РФ на 55–73% через 8 нед после начала терапии РТМ [21–23]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотках больных РА, противоречивы. В исследовании

А. Tsiakalos и соавт. [24] было продемонстрировано достоверное снижение уровня IgA РФ уже через 1–2 мес после введения РТМ, однако М. Vokagewa и соавт. [25] не выявили статистически значимой динамики данного показателя. В нашей работе РТМ оказывал различное влияние на уровень АЦВ у больных РА: концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии, в то время как уровень АМЦВ достоверно снижался к 12-й неделе наблюдения. Сходные результаты были получены А. Tsiakalos и соавт. [24] и Е. Toubi и соавт. [26], которыми также не выявлено достоверного изменения уровня АЦЦП на фоне лечения РТМ, и С. Vizioli и соавт. [27], обнаружившими достоверное снижение концентрации АМЦВ в сыворотках больных РА (n=41), получавших РТМ.

Полагают, что выраженное уменьшение концентрации РФ и АМЦВ у больных РА, получающих ГИБП, в том числе РТМ, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [28–30]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активностью РА [31, 32]. В частности, в работе Н. Bang и соавт. [31] на небольшой выборке пациентов показана прямая корреляционная зависимость между уровнем АМЦВ и DAS28 ($r=0,404$). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности за-

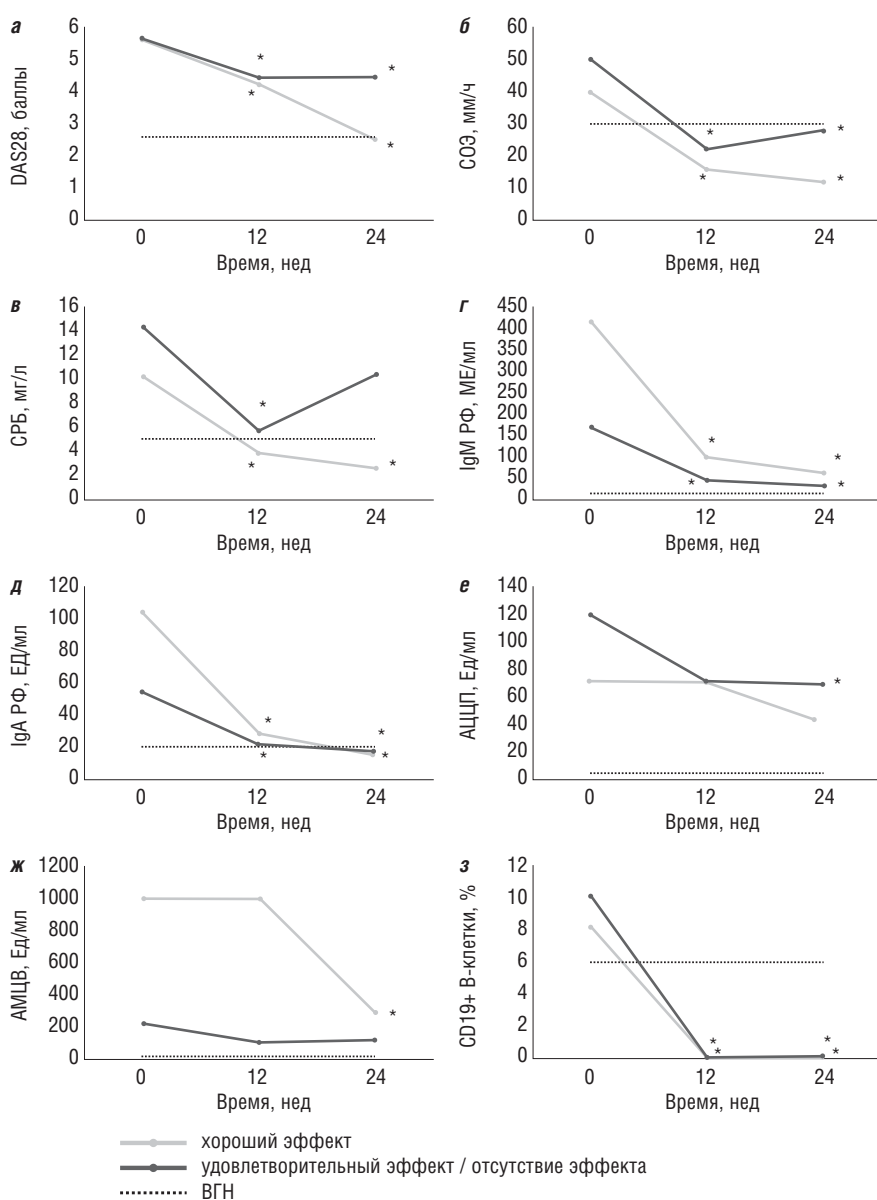
болевания с уровнями IgM/IgA РФ и АМЦВ в сыворотках больных РА [29, 33, 34]. По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии, в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [28, 35]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [9, 21, 26, 36–39]. По нашим данным, концентрация АЦЦП оставалась стабильной на фоне применения РТМ; отрицательная сероконверсия АЦЦП-положительных результатов отмечалась у 15% больных, в основном среди пациентов с изначально низко позитивными уровнями данных антител. Потенциальным объяснением этого факта могут являться, во-первых, различные изотипы аутоантител – в основном определяются IgM-изотип РФ и IgG-изотип АЦЦП, что ассоциируется с различным по интенсивности воспалительным ответом [30, 40, 41]. АЦБ могут также активи-

ровать ингибирующие Fcγ-рецепторы и несколько уменьшать выраженность воспаления [42]. Во-вторых, РФ и АЦБ продуцируются различными субпопуляциями В-лимфоцитов. АЦБ, вероятно, продуцируются в основном цитруллинин-реактивными В-клетками, относящимися к переключенным клеткам памяти и созревающим в зародышевых центрах. Уровень этих клеток достоверно коррелирует с содержанием АЦЦП в сыворотке крови [43]. Источником РФ, напротив, могут являться CD5+ В-лимфоциты. АЦБ-продуцирующие плазматические клетки могут иметь меньшую пластичность и, возможно, менее вовлечены в клеточные взаимодействия, по сравнению с CD5+ В-лимфоцитами [44].

Интерес вызывают данные С. Wunderlich и соавт. [45], проанализировавших влияние различных БПВП: монотерапии МТ, ингибиторов ФНОα, РТМ, тоцилизумаба, абатацепта (АБЦ) – на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. На протяжении 2,5 года терапии авторы выявили

достоверное снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и АБЦ; эта тенденция была более выражена среди больных, хорошо ответивших на лечение; отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 пациентов в группе АБЦ и у двух – в группе РТМ. В группе РТМ также регистрировалось снижение уровня общего IgG, однако его средний уровень находился в пределах нормы.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА, но и имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это связано с усилением NETоза (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap – внеклеточная ловушка нейтрофилов), опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [46]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [30, 47–50]. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [49, 51–53], что опосредуется ИЛ8-зависимым механизмом [52–53]. Таким образом, снижение уровня аутоантител у пациентов с РА на фоне терапии РТМ имеет еще и важное патогенетическое значение, проявляющееся



Динамика маркеров острой фазы воспаления и иммунологических показателей у больных РА на фоне терапии РТМ. Результаты измерения показателей представлены в виде медианы (Ме). * $p < 0,05$ по сравнению с уровнем показателя до начала терапии РТМ

в уменьшении воспаления, костной резорбции, болевых ощущений, а также позволяет говорить о достижении не только клинической, а еще и иммунологической ремиссии заболевания.

Одним из основных иммунологических эффектов РТМ является транзиторная, но почти полная деплеция В-лимфоцитов периферической крови. В клинических исследованиях (REFLEX, DANCER, MIRROR и SERENE) показано, что РТМ индуцирует быстрое снижение числа периферических В-лимфоцитов у больных РА через 15 дней после инфузии препарата, которое сохраняется в течение 24 нед [22, 54–56]. В нашей группе больных, получавших РТМ, полная деплеция CD19+ В-лимфоцитов выявлялась к 12-й неделе у всех пациентов и сохранялась до 24-й недели у 70% больных; отмечено снижение уровня IgG и, более выраженное, — IgM и IgA в сыворотке крови, однако в целом их средний уровень остался в пределах нормы. По данным литературы, РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки (не экспрессируют CD20), поэтому концентрация IgG и IgA существенно не меняется [54]. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией «не переключенных» (non-switched) В-клеток памяти (IgD+CD27+), участвующих в синтезе «естественных» антител [57]. Снижение уровня IgM и IgE (30–50%) на 24-й неделе после применения РТМ выражено в значительно большей степени, чем IgG и IgA (<10%) [54, 58].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно продемонстрировано, что серопозитивность по IgM/IgA РФ и/или АЦЦП, а также более высокие уровни данных аутоантител до начала лечения являются предикторами хорошего «ответа» на РТМ [9, 11, 22, 59–61]. Эта тенденция отмечается у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα (REFLEX) [22], БПВП (объединенные данные MIRROR, SERENE, DANCER)

[9], ингибиторам ФНОα и БПВП (объединенные данные REFLEX и SERENE) [62] при раннем РА (IMAGE) [61]. В нашей группе больных РА исходно более высокий уровень АМЦВ и IgM РФ ассоциировался с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR. Эффективность терапии РТМ при РА также зависит от уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. В исследовании SMART [63] предиктором хорошего ответа на терапию РТМ на 24-й неделе являлась не только серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, но и более высокий базальный уровень IgG (>12,7 г/л), причем сочетание всех трех показателей (РФ+, АЦЦП+, IgG >12,7 г/л) ассоциировалось с хорошим эффектом РТМ в 85% случаев.

Заключение

Таким образом, анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение лабораторных показателей воспалительной активности, концентрации аутоантител, уровня иммуноглобулинов, вызывать деплецию В-лимфоцитов. Серопозитивность по IgM РФ и/или АЦБ и повышенные уровни данных аутоантител в сыворотке крови можно рассматривать в качестве предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено при частичной поддержке ЗАО «БИОКАД». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
- Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201:1659–67. doi: 10.1084/jem.20042321
- Насонов ЕЛ. Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва; 2013. С. 200–21 [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow; 2013. P. 200–21 (In Russ.)].
- Youinou P, Jamin C, Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:318–28.
- Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinics. *Ann Rev Immunol*. 2006;24:467–96. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435–45.
- Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:515–9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
- Grosjean C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl II):196.
- Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14–21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):14–21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
- Isaacs JD, Olech E, Tak PP, et al. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients have enhanced clinical response when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 3:442.
- Khan A, Mahmud T, Hammond T, et al. Rituximab (RTX) is more effective in active sero-positive RA than sero-negative RA. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl 10:1830.
- Narvaez J, Torne C, Ruiz J. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARD. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl. 10:1118.

13. Ferraccioli G, Tolusso B, Pallavicini B, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy (BCDT) in seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl. 10:1098.
14. Gottenberg J, Ravaut P, Bardin T. Assessment of Real Life efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis: predicting factors of the therapeutic maintenance and demonstration of a corticosteroid sparing effect in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl. 10:1790.
15. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48:1557-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep314
16. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;(3):48-52 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Immunological predictors of the effect of anti-B-cell therapy in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2014;(3):48-52 (In Russ.)].
17. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54:510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
18. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:228-35. doi: 10.1002/acr.22116
19. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
20. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE.* 2010;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933
21. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54:723-32. doi: 10.1002/art.21650
22. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
23. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and Efficacy of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Anti-Tumor Necrosis Factor- α Treatment. *Rheumatology.* 2005;32:2109-15.
24. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis *Biologics: Targets Ther.* 2008;2:911-6.
25. Bokareva M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol.* 2007;66:467-83.
26. Toubi E, Kesser A, Slobodin G, et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:818-20. doi: 10.1136/ard.2006.062505
27. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:667.
28. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8
29. Ursum J, Bos W, van de Stadt R, et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R7. doi: 10.1186/ar2704
30. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2:e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000009
31. Bang H, Lüthke K, Gauliard A, et al. Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65: Suppl II:144.
32. Roland P, Mignot S, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R142. doi: 10.1186/ar2570
33. Hassfeld W, Streiner G, Graninger W, et al. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993;32:199-203. doi: 10.1093/rheumatology/32.3.199
34. Zimmermann C, Hoefler E, Steiner G. Diagnostic value of anti-CCP and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 Suppl II:149.
35. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1472-83. doi: 10.1002/art.24827
36. Atzeni F, Sarzi-Putini P, Dell'Acqua D, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R3. doi: 10.1186/ar1851
37. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:497-500.
38. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2146-54. doi: 10.1002/art.11181
39. Chen H, Lin K, Chen C, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:35-9. doi: 10.1136/ard.2005.038851
40. Nydegger UE, Zubler RH, Gabay R, et al. Circulating complement breakdown products in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1977;59:862. doi: 10.1172/JCI108708
41. Kiener HP, Baghestanian M, Dominkus M, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:233-45. doi: 10.1002/1529-0131(199802)41:2<233::AID-ART7>3.0.CO;2-V
42. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc γ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:34-47. doi: 10.1038/nri2206
43. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1170-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207182
44. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J Exp Med.* 2011;208:67-80. doi: 10.1084/jem.20101499
45. Wunderlich C, Oliveira I, Figueiredo C, et al. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients – a longitudinal analysis DMARD effects on anti-CCP2 antibodies levels. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):709-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.011

46. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5:178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
47. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122:1791-802. doi: 10.1172/JCI60975
48. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun*. 2015. doi: 10.1038/ncomms7651
49. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
50. Bugatt S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther*. 2016;18:226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
51. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:730-8. doi: 10.1136/annrheumdis2015-208094
52. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain*. 2013;154:2185-97. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
53. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 1:A28-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
54. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
55. Emery P, Deodhar A, Rigby W, et al. Efficacy and Safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
56. Rubbert-Roth A, Tak P, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
57. Roll P, Dorner T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1566-75. doi: 10.1002/art.23473
58. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37:558-67. doi: 10.3899/jrheum.090856
59. Mariette X, Kivitz A, Isaacs J, et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl:631.
60. Tak P, Cohen S, Emery P, et al. Baseline autoantibody status (RF, anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54 Suppl 9:368.
61. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
62. Silverman G, Schwartzman S, Townsend M, et al. Identification of biomarkers for enhanced benefit to Rituximab in rheumatoid arthritis: role for autoantibodies and inflammatory markers. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl:628.
63. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:933-8. doi: 10.1002/art.30233

НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии

Балабанцева А.П.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
1295007, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4;
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
14, Academician Vernadsky Prosp. Simferopol 295007;
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact: Andrey Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 29.06.18

Поражение толстой кишки, вызванное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-колопатия), — серьезная, но плохо изученная патология.

Цель исследования — изучить частоту, клиническую и эндоскопическую характеристику НПВП-колопатии, а также эффективность сульфасалазина при этой патологии.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 260 больных ревматическими заболеваниями, регулярно принимавших НПВП. Проводилось клиническое, лабораторное и эндоскопическое исследование (видеоколоноскопия — ВКС). Больным (n=16) с выявленной НПВП-колопатией (эрозиями и язвами толстой кишки) был назначен сульфасалазин 4 г/сут. Контроль составили 16 больных с аналогичной патологией, не получавших лечение. У всех больных основной и контрольной групп прием НПВП был прекращен. Результат лечения оценивался по данным ВКС через 4 нед.

Результаты и обсуждение. НПВП-колопатия была выявлена у 12,3% обследованных больных. Она характеризовалась наличием эрозий и язв преимущественно правых отделов толстой кишки, болей в животе, метеоризма и диареи, а также положительным анализом кала на скрытую кровь. После курса сульфасалазина заживление эрозий и язв отмечалось более чем у 50% больных. У большинства пациентов были купированы субъективные проявления НПВП-колопатии. Динамика эндоскопических и клинических проявлений достоверно различалась в основной и контрольной группах.

Заключение. НПВП-колопатия — нередкая патология, возникающая у пациентов, получающих НПВП. Сульфасалазин может рассматриваться как возможное средство для лечения НПВП-колопатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; толстая кишка; НПВП-колопатия; лечение; сульфасалазин.

Для ссылки: Балабанцева АП, Каратеев АЕ. НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):564-568.

NSAID-INDUCED COLOPATHY: INCIDENCE, CLINICAL AND ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS, POSSIBILITIES OF DRUG THERAPY

Balabantseva A.P.¹, Karateev A.E.²

Colon lesion induced by the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (NSAID-induced colopathy) is a serious but poorly understood condition.

Objective: to investigate the incidence, clinical and endoscopic characteristics of NSAID-induced colopathy, as well as the efficacy of sulfasalazine in this pathology.

Subjects and methods. A study group consisted of 260 patients with rheumatic diseases who regularly took NSAIDs. Clinical, laboratory, and endoscopic (video colonoscopy (VCS)) examinations were carried out. Patients (n = 16) with identified NSAID-induced colopathy (erosions and ulcers of the colon) were prescribed sulfasalazine (4 g/day). A control group included 16 patients with this disease who did not receive treatment. All the patients in the study and control groups discontinued NSAIDs. The result of treatment was assessed according to VCS readings following 4 weeks.

Results and discussion. NSAID-induced colopathy was detected in 12.3% of the examined patients. It was characterized by the presence of erosions and ulcers mainly of the right colon, abdominal pain, flatulence, and diarrhea, as well as a positive fecal occult blood test. After a sulfasalazine treatment cycle, erosion and ulcer healing was noted in more than 50% of patients. The subjective manifestations of NSAID-induced colopathy were abolished in most patients. The time course of changes in endoscopic and clinical manifestations significantly differed in the study and control groups.

Conclusion. NSAID-induced colopathy is a common disease occurring in NSAD users. Sulfasalazine may be considered as a possible treatment for NSAID-induced colopathy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; colon; NSAID-induced colopathy; treatment; sulfasalazine

For reference: Balabantseva AP, Karateev DE. NSAID-induced colopathy: incidence, clinical and endoscopic manifestations, possibilities of drug therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):564-568 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-564-568

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в клинической практике при лечении внутренних болезней. Это эффективное и удобное средство для лечения боли и воспаления, особенно востребованное при ревматических заболеваниях (РЗ). К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные неблаго-

приятные реакции (НР), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому перед клиницистами, назначающими НПВП, всегда стоит непростая задача: как добиться максимального эффекта от их использования, избежав при этом опасных осложнений [1, 2].

Наиболее частой НР, связанной с НПВП, является поражение органов ЖКТ, которое характеризуется широким спектром проявлений, от сравнительно безопасных диспепсии и изжоги до угрожающих жизни, таких как язва, кровотечения и перфорации. Практикующим врачам хорошо известна НПВП-гастропатия – патология верхних отделов ЖКТ, при которой возникают эрозии и язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Данная проблема изучается на протяжении длительного времени, в том числе отечественными специалистами. В последние годы разработаны соответствующие клинические рекомендации (как международные, так и отечественные) по диагностике, профилактике и лечению НПВП-гастропатии [1–3].

Однако НПВП могут оказывать негативное влияние не только на верхние, но и на дистальные отделы ЖКТ [1–4]. Так, осложнения со стороны тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), по мнению ряда исследователей, встречаются не реже, чем НПВП-гастропатия. При этом клиническое значение НПВП-энтеропатии как причины труднодиагностируемого кровотечения и развития железодефицитной анемии (ЖДА) часто недооценивается [1–4].

Еще меньше изучена проблема поражения толстой кишки (НПВП-колопатии). Первый случай этой патологии был описан в 1966 г. G. Debenham, сообщившим об изъязвлении слепой кишки у пациента с ревматоидным артритом (РА), принимавшего оксифенбутазон [5]. С тех пор связь между приемом НПВП и повреждением толстой кишки считается доказанной, хотя данная патология изучена в несравненно меньшей степени, чем НПВП-гастропатия или НПВП-энтеропатии. В мировой литературе на сегодняшний день имеется всего несколько десятков статей, посвященных данному вопросу, причем большая часть из них представляют собой описание клинических случаев [5–10].

Следует отметить, что, в отличие от НПВП-гастропатий, до настоящего времени отсутствует четко обозначенная стратегия лечения и предупреждения осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ. Хотя в литературе обсуждается возможность применения при этой патологии сульфасалазина (хорошо зарекомендовавшего себя при лечении воспалительных заболеваний кишечника – ВЗК), метронидазола и селективных кишечных антибиотиков (в частности, рифаксимины), пробиотиков и синтетических аналогов простагландинов, таких как ребамипид, однако эффективность этих средств в хорошо организованных исследованиях практически не изучалась [11–13].

Цель исследования – изучить частоту, клинические проявления и эндоскопическую картину НПВП-колопатии, а также оценить возможности использования сульфасалазина для лечения этой патологии.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 260 больных РЗ, регулярно, не менее 2 нед до включения в исследование, принимавших НПВП (табл. 1). Преобладали женщины среднего возраста, в основном больные остеоартритом (ОА) и РА. Подавляющее большинство больных (84,2%) принимали неселективные НПВП (н-НПВП), и лишь 15,8% – коксибы. Все пациенты находились на стационарном лечении в клинике Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского по поводу основного РЗ. В исследо-

вание не включались больные с ранее диагностированными ВЗК, кишечными инфекциями и с наличием в анамнезе онкологических заболеваний кишечника. В исследование были включены больные реактивными артритами (РеА), но развитие этого заболевания было связано с урогенитальной, а не кишечной инфекцией.

Проведено комплексное обследование состояния ЖКТ. Оценивалось наличие симптомов, которые могли быть связаны с патологией ЖКТ, выполнялись общеклинические и биохимические исследования. У больных с наличием кишечной симптоматики и подозрением на развитие НПВП-колопатии проводилась видеокколоноскопия (ВКС). Для исключения ВЗК (язвенного колита, болезни Крона, микроскопических колитов), ишемического колита, ассоциированного с *Clostridium difficile* колита и злокачественных новообразований толстой кишки проводилась биопсия слизистой оболочки (СО) с последующим морфологическим исследованием. Также проводился анализ кала на наличие патогенных микроорганизмов (в том числе *Cl. difficile*), гельминтов и на скрытую кровь.

Критерием диагноза НПВП-колопатии было выявление при ВКС эндоскопических изменений толстой кишки (эрозии, язвы), возникших на фоне приема НПВП, при отсутствии признаков других заболеваний, способных вызвать подобное поражение толстой кишки.

Все больные с установленным диагнозом НПВП-колопатии (n=32) после получения информированного согласия стали участниками открытого контролируемого исследования эффективности сульфасалазина при данной патологии. Препарат назначался в дозе, применяемой для лечения ВЗК (4 г/сут).

Больные были рандомизированы (простой слепой метод) на две группы. В первой (n=16) назначался сульфасалазин по 1,0 г 4 раза в день, вторая (n=16) была контрольной, активная терапия НПВП-колопатии в ней не проводилась. В обеих группах прием НПВП был прекращен. Срок наблюдения составил 4 нед.

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемой группы

Параметры	Число больных, n (%)
Пол, женщины/мужчины	82 (31,5) / 178 (68,5)
Возраст, годы, М±σ	58,2±14,6
Диагнозы, n (%):	
ОА	118 (45,4)
РА	85 (32,7)
анкилозирующий спондилит	20 (7,7)
РеА	13 (5,0)
подагра	24 (9,2)
НПВП, n (%):	
диклофенак	57 (21,9)
нимесулид	70 (26,9)
мелоксикам	54 (20,8)
кетопрофен	30 (11,5)
эторикоксиб	25 (9,6)
целекоксиб	16 (6,2)
другие	8 (3,1)
НДА, n (%)	35 (13,5)
ГК, n (%)	44 (16,9)
Цитотоксические препараты, n (%)*	27 (10,3)

Примечание. * Метотрексат (81,4%) и лефлуномид (18,6%). НДА – низкие дозы аспирина, ГК – глюкокортикоиды.

Всем больным через 1 мес была проведена повторная ВКС. Основным критерием эффективности терапии было уменьшение числа эрозий, геморрагий и/или язв толстой кишки. Дополнительным критерием эффективности была динамика клинических проявлений (устранение основных симптомов). Также оценивалась частота развития НР. Оценка субъективных ощущений больных, регистрация НР и учет приема сульфасалазина проводились с помощью специального дневника, который вели пациенты в ходе исследования.

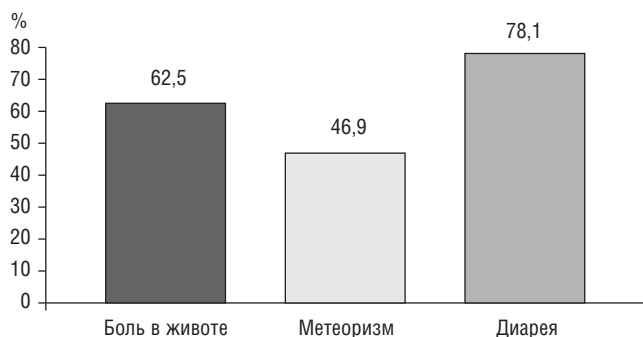


Рис. 1. Клинические проявления НППВ-колопатии

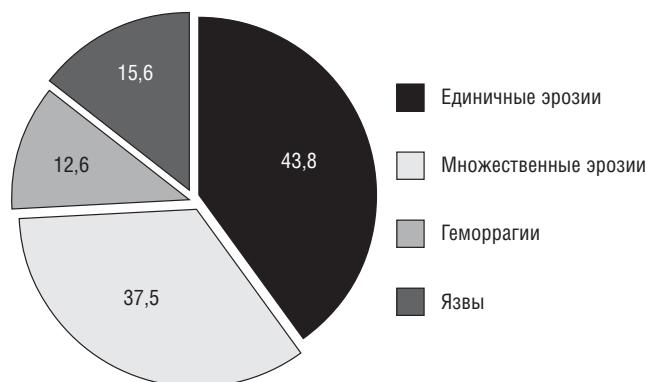


Рис. 2. Эндоскопические изменения СО толстой кишки при НППВ-колопатии, %

Таблица 2 Динамика клинических проявлений НППВ-колопатии на фоне приема сульфасалазина, n (%)

Изменения	Группа 1 (n=16)		Группа 2 (n=16)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
Боль в животе	10 (62,5)	4 (25)*	9 (56,3)	7 (43,8)
Метеоризм	12 (75)	4 (25)*	12 (75)	9 (56,3)
Диарея	12 (75)	5 (31,3)*	10 (62,5)	7 (43,8)

Примечание. * – $p < 0,01$ между группами 1 и 2 через 1 мес после начала лечения.

Таблица 3 Динамика изменений СО толстой кишки на фоне приема сульфасалазина, n (%)

Изменения	Группа 1 (n=16)		Группа 2 (n=16)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
Единичные эрозии	14 (87,5)	4 (25)*	12 (75)	10 (62,5)
Множественные эрозии	6 (37,5)	3 (18,8)*	8 (50)	6 (37,5)
Геморрагии	7 (43,8)	1 (6,3)*	5 (31,3)	3 (18,8)
Язвы	2 (12,5)	0	2 (12,5)	1 (6,3)

Примечание. * Один пациент мог иметь различные изменения, например эрозии и язву. ** – $p < 0,01$ между группами 1 и 2 через 1 мес после начала лечения.

Результаты

На основании комплексного обследования диагноз НППВ-колопатии был установлен в 32 случаях (12,3%). Наиболее часто эта патология определялась у больных РА (у 14 из 85; 16,5%), РеА (6 из 13; 46,1%) и анкилозирующим спондилитом (6 из 20; 30%).

Различные симптомы, свидетельствующие о патологии ЖКТ (боль в животе, диарея более трех раз в сутки и метеоризм), отмечались практически у всех больных с НППВ-колопатией (рис. 1).

У 2 больных (6,3%) при проведении ВКС были выявлены признаки кишечного кровотечения. Анализ кала на скрытую кровь оказался положительным у 22 из 32 больных (68,8%).

Изменения СО толстой кишки, выявленные при проведении ВКС, представлены на рис. 2. Преобладали единичные (<10) и множественные (≥ 10) эрозии СО. При этом у подавляющего большинства больных ($n=27$; 84,4%) эрозии, язвы и геморрагии локализовались в правых отделах толстой кишки (слепая, восходящая и поперечная ободочная кишка).

Наиболее часто НППВ-колопатия выявлялась у пациентов, принимавших н-НПВП – диклофенак (16,4%) и нимесулид (13,3%), значительно реже – у больных, получавших коксибы. Достоверно чаще ($p < 0,01$) НППВ-колопатия развивалась на ранних сроках применения НПВП (до 1 мес; соответственно у 20,4% больных).

Как было отмечено выше, все больные с НППВ-колопатией стали участниками исследования эффективности сульфасалазина. Полностью курс лечения закончили 14 пациентов, двое больных преждевременно прекратили прием препарата (через 10 и 14 дней) из-за НР (изменения со стороны крови, головная боль, диспептические явления).

Результаты лечения НППВ-колопатии представлены в табл. 2 и 3. У пациентов, получавших сульфасалазин, был отмечен выраженный клинко-эндоскопический эффект. У большинства больных отмечалось купирование или значительное уменьшение выраженности боли в животе, диареи и метеоризма. Число больных с единичными эрозиями сократилось втрое, со множественными эрозиями – в два раза. Динамика эндоскопической картины в группе 1 особенно отчетлива в сравнении с динамикой изменений, которые наблюдались в группе 2.

НР различной степени выраженности, не приведшие к прекращению лечения сульфасалазином, были отмечены у большей части больных (у 12 из 16) и наблюдались в основном в течение первых 14 дней лечения.

Обсуждение

По всей видимости, настоящее исследование представляет собой первый отечественный опыт изуче-

ния поражения толстой кишки, возникающего на фоне приема НПВП. В доступной нам российской медицинской литературе, которую мы изучили с помощью базы e-LIBRARY.ru и русскоязычного сектора Google, нам не удалось найти публикаций российских авторов, посвященных данной проблеме.

Мы оценили частоту развития НПВП-колопатии на фоне приема различных НПВП у больных РЗ и определили клинико-эндоскопические проявления этой патологии. Данное осложнение отмечалось достаточно часто: более чем у 10% обследованных лиц. Следует отметить, что частота поражения толстой кишки была выше у больных АС и РеА. Хорошо известно, что бессимптомное поражение кишки с развитием хронического воспаления характерно для пациентов со спондилоартритами и связано с особенностями патогенеза данной группы РЗ. Несомненно, это существенно повышает риск развития НР при использовании НПВП [14]. Тем не менее НПВП-колопатия возникает (хотя и реже) и у пациентов с РА, ОА и подагрой.

Небольшое число наблюдений не позволяет в полной мере оценить клиническую значимость выявленной патологии. Тем не менее можно предположить, что НПВП-колопатия представляет серьезную проблему для здоровья больных. Хотя мы не зафиксировали случаев развития диафрагмо-подобных стриктур кишки (типичной связанной с НПВП патологии, способной вызвать кишечную непроходимость) [13, 15, 16], мы отметили признаки явного кишечного кровотечения небольшой интенсивности у двух пациентов, а также наличие положительного теста на скрытую кровь у большинства больных. Последний факт свидетельствует о персистирующей кишечной кровопотере, которая может приводить к развитию ЖДА. Кроме того, на фоне продолжения приема НПВП у больных с язвами и эрозиями не исключен риск развития клинически выраженного, угрожающего жизни кишечного кровотечения.

Как уже отмечалось выше, проблема НПВП-колопатии в мировой литературе освещена крайне недостаточно, хотя, согласно данным С. Sostres и соавт. [4], это нередкая патология: частота серьезных осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ составляет примерно три случая на 10 тыс. пациентов в год. По данным исследования MEDAL (n=34 700, сравнение эторикоксиба и диклофенака в течение 1,5 года), частота НР со стороны кишечника при использовании НПВП составляла 40% от общего числа ЖКТ-осложнений, связанных с приемом этих препаратов [17].

На сегодняшний день установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение самых разнообразных поражений толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных изменений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур. НПВП-колопатия может проявляться различными симптомами, такими как боль в животе, снижение массы тела, наличие явной или скрытой крови в кале, диарея или запоры, а также развитием ЖДА [2, 4, 13]. Иногда НПВП-колопатия может манифестировать остро и неожиданно профузным кровотечением, кишечной непроходимостью или перфорацией кишки. Так, по данным N. Nagata и соавт. [18], изучивших когорту из 319 больных, перенесших кишечное кровотечение, прием НПВП удваивает риск этого осложнения [отношение шансов (ОШ) 2,3], а совместный прием НПВП и низких доз аспирина увеличивает этот риск в 4 раза (ОШ

4,3). Обычно развитию поражения толстой кишки предшествует длительный прием одного или нескольких НПВП, хотя в ряде случаев эта патология возникает и после краткосрочного приема НПВП [4, 10, 19, 20]. Характерными морфологическими чертами НПВП-колопатии являются выраженный апоптоз эпителиоцитов и увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов [13, 21].

Некоторые авторы считают, что вариантами НПВП-колопатии являются коллагенозный и лимфоцитарный колит [22, 23]. Помимо этого, прием НПВП может осложнять течение дивертикулярной болезни толстой кишки, провоцируя развитие дивертикулита, кровотечения и перфорации кишки [24].

Изменения лабораторных показателей чаще всего неспецифичны, обзорная рентгеноскопия живота диагностической информации не дает, и даже абдоминальная компьютерная томография может оказаться недостаточной для идентификации диафрагмо-подобных стриктур толстой кишки. Диагноз НПВП-колопатии обычно ставят на основании появления кишечной симптоматики, признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина и данных колоноскопии [1, 2, 13]. При этом требуется исключение сходных по эндоскопической картине заболеваний — ВЗК, ишемического колита и *Cl. difficile*-ассоциированного («псевдомембранозного») колита [13, 25, 26].

Патогенез НПВП-колопатии до конца не изучен. Очевидно, важнейшее значение здесь имеет снижение синтеза цитопротективных простагландинов, связанное с блокадой циклооксигеназы-1. Это повышает проницаемость и снижает устойчивость СО к повреждающему действию бактерий и токсичных продуктов, содержащихся в кишечном содержимом. Большинство авторов считают, что наряду с системным действием НПВП оказывают и прямой токсический эффект на СО толстой кишки. В пользу этого говорит то, что НПВП-колопатия чаще возникает после приема кишечнорастворимых препаратов или лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего вещества, а также более частое поражение расположенных проксимальнее, правых отделов толстой кишки [6–8, 13, 19].

Как было отмечено выше, не разработаны четкие, подтвержденные в ходе клинических испытаний подходы для лечения и профилактики НПВП-колопатии. Наши данные показали, что отмена НПВП сама по себе не позволяет добиться заживления эрозий и язв: через 1 мес после прекращения приема этих препаратов эндоскопические изменения СО кишки сохранились у большей части больных контрольной группы. В качестве одного из перспективных препаратов для лечения НПВП-колопатии ряд экспертов предлагали сульфасалазин, который обладает способностью уменьшать кишечное воспаление и потерю крови, вызванную приемом НПВП [11–13]. Тем не менее нет хорошо организованных клинических исследований, подтверждающих эффективность этого препарата при НПВП-колопатии.

Выбор сульфасалазина для лечения НПВП-колопатии связан с эффективностью препаратов 5-аминосалициловой кислоты при ВЗК [27, 28]. Кроме того, сульфасалазин и месалазин предлагаются в качестве средств для лечения хронического кишечного воспаления при дивертикулите и синдроме раздраженной кишки [29, 30].

Проведенное нами исследование показало хороший терапевтический потенциал сульфасалазина. Прием этого препарата в течение 4 нед позволил достичь клинико-эндоскопического улучшения более чем у 50% больных с НПВП-колопатией. Однако наши результаты основаны на небольшом клиническом материале и получены в ходе открытого исследования. Несомненно, нужны более крупные рандомизированные клинические испытания для решения вопроса о целесообразности применения сульфасалазина для лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
2. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
3. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):675-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155. Epub 2013 Dec 18.
4. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
5. Debenham GP. Ulcer of the cecum during oxyphenbutazone (tandearil) therapy. *Can Med Assoc J*. 1966;94:1182-4.
6. Aftab AR, Donnellan F, Zeb F, et al. NSAID-induced colopathy. A case series. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:89-91.
7. Aloysius MM, Kaye PV, Lobo DN. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colonic strictures and perforation: a case report. *Dig Liver Dis*. 2006;38:276-8. doi: 10.1016/j.dld.2005.09.003
8. Byrne MF, McGuinness J, Smyth CM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced diaphragms and ulceration in the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1265-9. doi: 10.1097/00042737-200211000-00017
9. El Hajj I, Hawchar M, Sharara A. NSAID-induced colopathy: case report and review of the literature. *J Med Liban*. 2009;57:274-6.
10. Klein M, Linnemann D, Rosenberg J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy. *BMJ Case Rep*. 2011 Feb 8;2011. pii: bcr1020103436. doi: 10.1136/bcr.2010.2010.3436
11. Bjarnason I, Macpherson AJ. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Ther*. 1994 Apr-May;62(1-2):145-57. doi: 10.1016/0163-7258(94)90008-6
12. Schwake L, Schlenker T, Schwake S, et al. Ulcers of the colon in association with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) – a rare cause of gastrointestinal bleeding? Report of 3 cases. *Z Gastroenterol*. 2000 Dec;38(12):957-61. doi: 10.1055/s-2000-10024
13. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):333-52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007
14. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190-9 [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
15. Muniapalle PC, Garud T, Light D. Diaphragmatic disease of the colon: systematic review. *Colorectal Dis*. 2013 Sep;15(9):1063-9. doi: 10.1111/codi.12218
16. Küttner Magalhaes R, Ferreira JM, Pedroto I. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colopathy with diaphragm-like strictures. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014 Mar;23(1):9.
17. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135:1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067
18. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc*. 2014 Dec;80(6):1124-31. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.039. Epub 2014 Aug 1.
19. Masannat YA, Harron M, Harinath G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated colopathy. *ANZ J Surg*. 2010 Jan;80(1-2):96-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05180.x
20. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1311-21. doi: 10.1007/BF02049158
21. Kurahara K, Matsumoto T, Iida M. Characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced colopathy. *Nihon Rinsho*. 2011 Jun;69(6):1098-103.
22. Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):78-85. doi: 10.1038/ajg.2016.477. Epub 2016 Nov 29.
23. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8804-10. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8804
24. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, et al. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;26(6):1047-52. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06610.x
25. Kirsch M. Nonsteroidal antiinflammatory drug colopathy: mimicry of Crohn's disease and colon carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Mar;24(2):121-3. doi: 10.1097/00004836-199703000-00019
26. Stolte M, Hartmann FO. Misinterpretation of NSAID-induced colopathy as Crohn's disease. *Z Gastroenterol*. 2010 Apr;48(4):472-5. doi: 10.1055/s-0028-1109760. Epub 2010 Feb 5.
27. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Mar;23(3):461-72. doi: 10.1097/MIB.0000000000001023
28. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 3;7:CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.
29. Cohen HD, Das KM. The metabolism of mesalamine and its possible use in colonic diverticulitis as an anti-inflammatory agent. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Aug;40 Suppl 3:S150-4. doi: 10.1097/01.mcg.0000212654.28527.d0
30. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 28;23(36):6593-627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии

Алекперов Р.Т.^{1,2}, Ананьева Л.П.², Черкасова М.В.²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;
²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹M.F. Vladimirovsky
Moscow Regional
Research Clinical
Institute, Moscow,
Russia; ²V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia
¹61/2, Shchepkin St.,
Moscow 129110; ²34A,
Kashirskoe Shosse,
Moscow; 115522

Контакты: Алекперов
Ризван Таир оглы;
ralkperov@list.ru

Contact: Rizvan
Aleperov;
ralkperov@list.ru

Поступила 06.02.2018

Цель — исследовать содержание и клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецептора 2-го типа (СЭФРР2) у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. В исследование включены 46 больных ССД в возрасте 19–77 лет с длительностью болезни 0,5–24 года. В этой группе было по 23 больных с лимитированной (лССД) и диффузной (дССД) формами заболевания. Всем пациентам проводилось исследование форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДЛСО) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Содержание СЭФР и СЭФРР2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом у больных и у 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу.

Результаты и обсуждение. Содержание СЭФР у здоровых людей и у больных ССД варьировало в пределах 0,20–264,00 и 0,02–1034,20 пг/мл соответственно. Среднее содержание СЭФР в основной группе более чем в два раза превосходило его значение в контрольной группе: $212,35 \pm 253,93$ и $97,74 \pm 71,46$ пг/мл соответственно ($p=0,032$). При дССД уровень СЭФР находился в пределах 0,02–599,80 пг/мл, а при лССД — 0,02–1034,20 пг/мл. Содержание СЭФР при лССД было достоверно больше, чем при дССД, и составляло в среднем $267,11 \pm 268,74$ и $120,40 \pm 141,09$ пг/мл соответственно ($p=0,012$). У 19 (41%) больных при обследовании или в анамнезе отмечались дигитальные язвы. Содержание СЭФР при их наличии было выше, чем при отсутствии, но это различие статистически незначимо. СДЛА было больше верхней границы нормы (30 мм рт. ст.) у 19 (43%) больных. Уровень СЭФР при СДЛА <30 мм рт. ст. и ≥ 31 мм рт. ст. находился в пределах 0,02–363,60 и 0,20–1034,20 пг/мл соответственно. Содержание СЭФР при повышенном СДЛА было значительно больше, чем при нормальном ($p=0,0042$). Среднее содержание СЭФР у больных с уровнем ДЛСО $<50\%$ было существенно больше, чем при ДЛСО $\geq 50\%$ ($364,20 \pm 381,95$ и $128,55 \pm 142,70$ пг/мл соответственно; $p=0,034$). ФЖЕЛ $<80\%$ от должной величины отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Содержание СЭФР у этих пациентов было больше, чем при нормальной ФЖЕЛ, но это различие статистически не значимо.

У больных ССД содержание СЭФРР2 варьировало в пределах 915,7–23 290,0 пг/мл (в среднем $5784,6 \pm 4773,8$ пг/мл) и значительно превышало его значение в контрольной группе — $1552,6 \pm 272,8$ пг/мл ($p<0,0001$). Не наблюдалось различий содержания СЭФРР2 при наличии и отсутствии дигитальных язв, при нормальном и повышенном СДЛА, при ДЛСО $<50\%$ или $\geq 50\%$, а также при нормальной и сниженной ФЖЕЛ.

Корреляционный анализ выявил тесную прямую ассоциацию между содержанием СЭФР и уровнем СДЛА ($r=0,40$; $p=0,007$). Также наблюдалась тенденция к обратной связи ДЛСО с содержанием СЭФР, которая, однако, не была статистически значимой ($r=-0,28$; $p=0,070$).

Заключение. У больных ССД отмечается повышенное содержание СЭФР и СЭФРР2. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль оси СЭФР/СЭФРР2 при ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; сосудистый эндотелиальный фактор роста; легочная гипертензия; дигитальные язвы.

Для ссылки: Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Черкасова МВ. Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):569–573.

CLINICAL ASSOCIATIONS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS TYPE 2 RECEPTOR IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Alekperov R.T.^{1,2}, Ananyeva L.P.², Cherkasova M.V.²

Objective: to investigate the levels and clinical associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its type 2 receptor (VEGFR-2) in patients with systemic sclerosis (SSc).

Subjects and methods. The investigation enrolled 46 patients aged 19–77 years with SSc lasting 0.5–24 years. This group included 23 patients with limited cutaneous SSc (lSSc) and 23 with diffuse cutaneous SSc (dSSc). Forced vital capacity (FVC), lung diffusing capacity (LDC), and pulmonary arterial systolic pressure (PASP) were investigated in all the patients. An enzyme immunoassay was used to estimate serum VEGF and VEGFR-2 levels in the patients and 20 healthy individuals who constituted a control group.

Results and discussion. The levels of VEGF in the healthy individuals and SSc patients ranged from 0.20 to 264.00 and from 0.02 to 1034.20 pg/ml, respectively. The mean VEGF level in the study group was more than twice that in the control group: 212.35 ± 253.93 and 97.74 ± 71.46 pg/ml, respectively ($p=0.032$). In dSSc and lSSc, the levels of VEGF were in the range of 0.02–599.80 and 0.02–1034.20 pg/ml, respectively. The VEGF level in lSSc was significantly higher than that in dSSc and averaged 267.11 ± 268.74 and 120.40 ± 141.09 pg/ml, respectively ($p=0.012$). Nineteen (41%) patients were found to have digital ulcers during examination or in the medical history. The VEGF level in the presence of the ulcers was higher than that in their absence, but this difference was statistically insignificant. PASP was greater than the upper normal limit (30 mm Hg) in 19 (43%)

patients. The level of VEGF in PASP <30 and ≥ 31 mm Hg was in the range of 0.02–363.60 and 0.20–1034.20 pg/ml, respectively. That in elevated PASP was significantly higher than that in normal PASP ($p=0.0042$). The mean VEGF level in patients with LDC <50% was substantially higher than in those with LDC $\geq 50\%$ (364.20 ± 381.95 and 128.55 ± 142.70 pg/ml, respectively; $p=0.034$). FVC <80% of the due value was observed in 11 (26%) of 43 patients. The level of VEGF in these patients was higher than in those with normal FVC, but this difference is statistically insignificant.

In SSc patients, the level VEGFR-2 was in the range of 915.7–23 290.0 pg/ml (mean value, 5784.6 ± 4773.8 pg/ml) and much higher than that in the control group (1552.6 ± 272.8 pg/ml) ($p<0.0001$). There were no differences in the level of VEGFR-2 in the presence and absence of digital ulcers, with normal and elevated PASP, with LDC <50 or $\geq 50\%$, and with normal and reduced FVC.

Correlation analysis revealed a close direct association between the level of VEGF and PASP ($r=0.40$; $p=0.007$). There was also a tendency towards an inverse correlation of LDC with VEGF levels, which was not, however, statistically significant ($r=-0.28$; $p=0.070$).

Conclusion. The patients with SSc have been found to have higher VEGF and VEGFR-2 levels. Their close association with the clinical manifestations of SSc indicates that the VEGF/VEGFR-2 axis plays a role in the pathogenesis of the disease.

Keywords: systemic sclerosis; vascular endothelial growth factor; pulmonary arterial hypertension; digital ulcers.

For reference: Alekperov RT, Ananyeva LP, Cherkasova MV. Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):569–573 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-569-573

Системная склеродермия (ССД) — хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани, основными патогенетическими механизмами которого являются распространенное поражение микроциркуляторных сосудов, фиброз кожи и внутренних органов, а также аутоиммунные нарушения. В большинстве случаев самым ранним клиническим проявлением ССД служит феномен Рейно. Другим следствием поражения системы микроциркуляции являются такие осложнения заболевания, как рецидивирующие дигитальные язвы (ДЯ), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и склеродермический почечный криз. Поражение микроциркуляции при ССД характеризуется редукцией сосудов (капилляров) и интенсивным новообразованием сосудов — неонангиогенезом. Причины и механизмы деструкции и последующей репарации сосудистых повреждений остаются малоизученными и во многом неясными [1]. Редукция сосудов микроциркуляции вследствие деструкции капилляров, как и новообразование капилляров при ССД, отчетливо выявляются при широкополной капилляроскопии ногтевого ложа [2]. При гистологическом исследовании микроциркуляторные изменения выявляются практически во всех висцеральных системах, что указывает на распространенный характер этих процессов при ССД [3].

Неонангиогенез является многоступенчатым процессом, который регулируется большим числом факторов, оказывающих как про-, так и антиангиогенное действие. В норме их действие сбалансировано, но этот баланс нарушается при определенных патологических состояниях, таких как воспаление и гипоксия, которые сопровождаются активацией факторов, индуцирующих неонангиогенез. Среди них основным считается семей-

во сосудистых эндотелиальных факторов роста (СЭФР), которое включает 6 представителей: СЭФР-А, -В, -С, -D, -Е и плацентарный фактор роста. Ключевую роль в ангиогенезе играет СЭФР-А [4]. В свою очередь, имеется несколько изоформ СЭФР-А, различающихся ангиогенной активностью и другими функциями. Среди этих известных изоформ наибольшей ангиогенной активностью обладает СЭФР-А, содержащий 165 аминокислотных остатков.

Морфологические изменения, наблюдаемые в капиллярах ногтевого ложа при капилляроскопии, весьма схожи с изменениями, которые отмечаются при чрезмерной локальной экспрессии СЭФР-А (далее — СЭФР) [5]. Считается, что новообразование капилляров ногтевого ложа и дермы в целом обусловлено значительно повышенным уровнем циркулирующего СЭФР [6]. Биологические эффекты СЭФР опосредованы его взаимодействием с рецепторами СЭФР 1-го и 2-го типа, при этом значительно преобладает аффинность СЭФР к рецепторам 2-го типа (СЭФРР2) [7].

Целью нашего исследования было изучить содержание в крови и клинические ассоциации СЭФР и СЭФРР2 у больных ССД.

Материал и методы

В исследование были включены 46 больных ССД в возрасте 19–77 лет (медиана — 50 лет) с длительностью болезни 0,5–24 года (медиана — 7 лет). Все больные соответствовали классификационным критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги [8].

Всем больным проводилось общеклиническое обследование. У 44 из них были исследованы форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких (ДЛСО), а также проведена эхокардиография (ЭхоКГ) с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). У всех больных исследовали содержание СЭФР и СЭФРР2 в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (Bender MedSystems GmbH, Австрия) согласно инструкции производителя. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Содержание СЭФР и СЭФРР2 было также исследовано у 20 практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту с группой больных.

Таблица 1 Характеристика больных ССД

Параметр	Значения
Доля женщин, n (%)	42 (91)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	50,0 $\pm$ 11,5
Длительность болезни, годы, M $\pm$ SD	8,75 $\pm$ 6,97
Лимитированная форма ССД, n (%)	23 (50)
Число больных с ДЯ, n (%)	14 (30)
ФЖЕЛ <80%, n (%)	12 (27)
ДЛСО <80%, n (%)	41 (93)
СДЛА >30 мм рт. ст., n (%)	19 (43)

Статистический анализ проводился с применением непараметрических методов. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Взаимосвязи переменных изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных параметров применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

Содержание СЭФР в контрольной группе колебалось от 0,20 до 264,00 пг/мл и в среднем составило $97,74 \pm 71,46$ пг/мл (табл. 2). У больных ССД оно варьировало в более широком диапазоне: 0,02–1034,20 пг/мл (в среднем $212,35 \pm 253,93$ пг/мл) – и было значительно выше, чем в контроле ($p = 0,032$). У больных с диффузной формой ССД (дССД) уровень СЭФР варьировал в пределах 0,02–599,80 пг/мл, а при лимитированной форме (лССД) – от 0,02 до 1034,20 пг/мл (в среднем он составлял $267,11 \pm 268,74$ и $120,40 \pm 141,09$ пг/мл соответственно; $p = 0,012$).

Уровень СЭФРР2 в группе контроля находился в пределах 1118,2–2038,3 пг/мл и в среднем составил $1552,6 \pm 272,8$ пг/мл (см. табл. 2). У больных ССД он варьировал от 915,7 до 23 290,0 пг/мл (в среднем $5784,6 \pm 4773,8$ пг/мл) и был значительно выше, чем в контроле ($p < 0,0001$). Содержание СЭФРР2 у больных лССД было несколько выше, чем при дССД, однако это различие не достоверно (см. табл. 2).

Из 46 больных ССД у 19 (41%) во время обследования или в анамнезе отмечались ДЯ. Содержание СЭФР при их наличии и отсутствии существенно не различалось, варьировало в одинаковых пределах (0,02–1023,40 и 0,02–1034,20 пг/мл) и составило в среднем $214,25 \pm 265,93$ и $162,88 \pm 188,97$ пг/мл соответственно.

Содержание СЭФРР2 у больных с ДЯ в среднем составило $5900,6 \pm 4007,2$ пг/мл и не отличалось от его уровня у больных без ДЯ – $5703,0 \pm 5320,6$ пг/мл.

СДЛА при ЭхоКГ было определено у 44 больных ССД и у 19 из них (43%) превышало верхнюю границу нормы (30 мм рт. ст.). Концентрация СЭФР у больных с СДЛА ≤ 30 мм рт. ст. и > 30 мм рт. ст. находилась в пределах 0,02–363,60 и 0,20–1034,20 пг/мл (медиана – 222,30 пг/мл) соответственно. У больных с повышенным давлением в легочной артерии она составила в среднем $286,51 \pm 287,42$ пг/мл и была значительно больше, чем при нормальном значении СДЛА – $92,88 \pm 108,06$ пг/мл ($p = 0,0042$).

Содержание СЭФРР2 у больных с нормальным и повышенным СДЛА существенно не различалось и колебалось в широком диапазоне.

ДЛСО составляла $\geq 80\%$ всего у 3 (7%) из 44 больных, поэтому больные были разделены на две подгруппы: с ДЛСО $\geq 50\%$ ($n = 30$) и $< 50\%$ от должной величины ($n = 14$). Содержание СЭФР в этих группах варьировало в пределах 0,02–599,80 и 0,02–1034,20 пг/мл соответственно. При ДЛСО $< 50\%$ оно было существенно больше, чем у больных с ДЛСО $\geq 50\%$ (см. табл. 2). В то же время различий по уровню СЭФРР2 между этими подгруппами не наблюдалось.

ФЖЕЛ $< 80\%$ должной величины отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Содержание СЭФР у больных со сниженным и нормальным значением ФЖЕЛ существенно не различалось, оно колебалось в пределах 0,02–876,70 и 0,02–1034,20 пг/мл и составляло в среднем соответственно $219,15 \pm 252,57$ и $154,26 \pm 208,91$ пг/мл. Среднее содержание СЭФРР2 было практически одинаковым в группах больных с нормальной или сниженной ФЖЕЛ (см. табл. 2).

Корреляционный анализ выявил тесную прямую ассоциацию между содержанием СЭФР и уровнем СДЛА ($r = 0,40$; $p = 0,007$). Также наблюдалась тенденция к обратной связи ДЛСО с концентрацией СЭФР, которая, однако, не была статистически значимой ($r = -0,28$; $p = 0,070$). Уровень СЭФРР2 не коррелировал с СДЛА, ДЛСО или ФЖЕЛ.

Обсуждение

ССД – заболевание с гетерогенной и изменчивой клинической картиной. Ее обязательным признаком является распространенное поражение микроциркуляторного русла, которое лежит в основе характерных для ССД ишемических повреждений органов и тканей. Поражение сосудов микроциркуляции является многоступенчатым процессом, в котором участвуют многие цитокины и факторы роста [9]. Ключевая роль в этом процессе отводится СЭФР [4]. Повышение его уровня наблюдается и при ССД [10], оно отмечается уже на самой ранней стадии ССД [11]. Этот показатель был повышен и у наших больных ССД, хотя его значения колебались в очень широких пределах. При лССД повышение уровня СЭФР было более выраженным и в два раза превышало его содержание у больных дССД. Данные литературы о концентрации СЭФР при лССД и дССД достаточно противоречивы. J.J. Choi и соавт. [12] сообщают, что при дССД содержание СЭФР было более чем в 3 раза выше, чем при лССД. В то же время I. Silva и соавт. [13] не выявили раз-

Таблица 2 Содержание СЭФР и СЭФРР2 у больных ССД и в контрольной группе, пг/мл ($M \pm SD$)

Параметр	Контроль	Больные ССД	лССД	дССД	Больные с ДЯ	Больные без ДЯ	СДЛА ≤ 30 мм рт. ст.	СДЛА > 30 мм рт. ст.	ФЖЕЛ $\geq 80\%$	ФЖЕЛ $< 80\%$	ДЛСО $\geq 50\%$	ДЛСО $< 50\%$
СЭФР	$97,74 \pm 71,46$	$212,35 \pm 253,93$	$267,11 \pm 268,74$	$120,40 \pm 141,09$	$214,25 \pm 265,93$	$162,88 \pm 188,97$	$92,88 \pm 108,06$	$286,51 \pm 287,42$	$154,26 \pm 208,91$	$219,15 \pm 252,57$	$128,55 \pm 142,70$	$364,20 \pm 381,95$
p	0,032		0,012		нд		0,0042		нд		0,034	
СЭФРР2	$1552,6 \pm 272,8$	$5784,6 \pm 4773,8$	$6115,5 \pm 4041,3$	$4820,5 \pm 3962,6$	$5900,6 \pm 4007,2$	$5703,0 \pm 5320,6$	$5003,4 \pm 3988,5$	$5343,0 \pm 3192,5$	$5192,2 \pm 4257,9$	$5588,7 \pm 3261,6$	$7518,0 \pm 3317,7$	$6600,6 \pm 2151,2$
p	$< 0,0001$		нд		нд		нд		нд		нд	

Примечание. нд – различия недостоверны.

лений уровня СЭФР у больных ССД с разными вариантами поражения кожи. В нескольких работах отмечалась корреляция уровня СЭФР с распространенностью уплотнения кожи [12, 14]. В исследовании V. Ricciardi и соавт. [15] содержание СЭФР было существенно выше у больных с антителами к топоизомеразе-1. Более высокое содержание СЭФР при лССД, по сравнению с дССД, в нашем исследовании можно объяснить большей выраженностью васкулопатии, проявляющейся периферическими сосудистыми ишемическими нарушениями и ЛАГ именно при лССД.

В ряде исследований наблюдалась ассоциация повышенной концентрации СЭФР с отдельными клиническими признаками и осложнениями ССД, и в частности – с ДЯ, развитие которых непосредственно обусловлено ангиопатией. В нашей группе больных они отмечались при обследовании или в анамнезе в 41% случаев. Хотя среднее содержание СЭФР у больных при наличии ДЯ было выше, чем при их отсутствии, это различие не было статистически значимым. В исследовании I. Silva и соавт. [13] содержание СЭФР у больных с ДЯ было достоверно меньше, чем у больных без ДЯ, а в обеих группах его уровень был значительно выше, чем в контрольной группе. O. Distler и соавт. [11] также наблюдали большее содержание СЭФР у больных ССД без ДЯ, по сравнению с больными, у которых в анамнезе или во время исследования отмечались ДЯ. Однако в другом исследовании повышенная экспрессия СЭФР не ассоциировалась с положительным влиянием на ангиогенез в коже больных ССД [16]. Следует отметить, что микроангиопатия при ССД является следствием комплекса нарушений ангиогенной сигнальной сети, которая включает, помимо СЭФР, и другие про- и антиангиогенные системы [17], и с этих позиций сложно ожидать ассоциации ДЯ исключительно с изменениями уровня СЭФР.

Интересна взаимосвязь СЭФР и СДЛА. Как показало наше исследование, содержание СЭФР не только превышает нормальные значения у больных с повышенным СДЛА, но и тесно с ним коррелирует, что наблюдалось и в других работах. A.I. Papatou и соавт. [18] показали, что уровень СЭФР у больных с СДЛА >35 мм рт. ст. был выше, чем у больных с меньшим его значением, у которых содержание СЭФР не отличалось от здорового контроля. Авторы считают, что СЭФР может участвовать в патогенезе ЛАГ при ССД. Патогенетическая роль СЭФР при ЛАГ подтверждается в другом исследовании, в которое были включены 37 пациентов с лССД, в том числе 18 больных с ЛАГ [19]. Высокое содержание СЭФР авторы наблюдали только при ЛАГ.

Известно, что одной из особенностей ЛАГ является снижение ДЛСО. Как показал анализ наших данных, содержание СЭФР при ДЛСО $<50\%$ было почти в три раза

выше, чем при ДЛСО $\geq 50\%$. Отмечалась тенденция к обратной корреляции уровня СЭФР с величиной ДЛСО. Аналогичная взаимосвязь описана и в работе M. de Santis и соавт. [20], которые наблюдали обратную корреляцию между концентрацией СЭФР в крови и ДЛСО у больных ССД.

Хотя содержание СЭФР у больных со сниженной ФЖЕЛ было выше, чем при нормальной ее величине, это различие было статистически не значимым. Однако в некоторых работах у больных ССД отмечалась корреляция концентрации СЭФР с выраженностью интерстициального фиброза легких и уровнем его серологического маркера – KL-6 – в крови [14].

Гораздо меньше работ посвящено исследованию СЭФРР2 при ССД. M. Jinnin и соавт. [21] изучали уровень СЭФРР2 в крови у женщин с ССД, с феноменом Рейно и у здоровых женщин. Уровень рецепторов был значительно повышен у больных ССД, особенно с лимитированной формой, по сравнению с больными с синдромом Рейно и здоровыми. Исследование биоптатов кожи с помощью полимеразной цепной реакции показало повышение уровня мРНК СЭФРР2 у больных ССД с повышенным уровнем растворимого СЭФРР2. У этих же больных, по сравнению с женщинами с нормальным его уровнем, отмечались меньшая частота фиброза легких, большее значение ДЛСО и чаще выявлялись телеангиэктазии. Значительное повышение экспрессии СЭФРР2 наблюдалось и в других работах [16], причем на всех стадиях болезни [6]. В нашем исследовании содержание СЭФРР2 в крови больных ССД достоверно превышало его значение в контрольной группе. Содержание СЭФРР2 у больных лССД и с повышенным СДЛА было больше, чем у больных дССД с нормальным СДЛА, но эти различия были статистически незначимыми. В отличие от уровня СЭФР, содержание СЭФРР2 не коррелировало с СДЛА и ДЛСО.

Заключение

У больных ССД отмечается повышенное содержание СЭФР и СЭФРР2. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль оси СЭФР/СЭФРР2 при ССД.

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

- Guiducci S, Distler O, Distler JHW, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology*. 2008;47:v18-v20. doi: 10.1093/rheumatology/ken267
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27:155-60.
- Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, et al. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy. *Br J Dermatol*. 1992;126:561-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00100.x
- Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(4):158-63.

5. Birkenhager R, Schneppe B, Rockl W. Synthesis and physiological activity of heterodimers comprising different splice forms of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor. *Biochem J*. 1996;316:703-7. doi: 10.1042/bj3160703
6. Distler O, Distler JH, Scheid A, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res*. 2004;95(1):109-16. doi: 10.1161/01.RES.0000134644.89917.96
7. Guo S, Colbert LS, Fuller M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806(1):108-21.
8. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
9. Hummers LK, Hall A, Wigley FM, Simons M. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(3):576-82. doi: 10.3899/jrheum.080516
10. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, et al. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4):448-54. doi: 10.1111/1756-185X.12130
11. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res Ther*. 2002;4(6):R11. doi: 10.1186/ar596
12. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30(7):1529-33.
13. Silva I, Almeida C, Teixeira A, et al. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1743-51. doi: 10.1007/s10067-016-3219-8
14. Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, et al. Levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in sera of patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2003;13(2):129-34. doi: 10.3109/s10165-002-0211-8
15. Riccieri V, Stefanantoni K, Vasile M, et al. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S46-52.
16. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, et al. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5):641-6.
17. Moritz F, Schniering J, Distler JHW, et al. Tie2 as a novel key factor of microangiopathy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 25;19(1):105. doi: 10.1186/s13075-017-1304-2
18. Papaioannou AI, Zakyntinos E, Kostikas K, et al. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2009 May 9;9:18. doi: 10.1186/1471-2466-9-18
19. Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, et al. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One*. 2010 Aug 17;5(8):e12106. doi: 10.1371/journal.pone.0012106
20. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):5. doi: 10.1007/s13317-016-0077-y
21. Jinnin M, Makino T, Kajihara I, et al. Serum levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2010;162(4):751-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09567.x

Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой

Воробьева Л.Д., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Глухова С.И.

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

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

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева; evagolland@gmail.com

Contact: Lyubov Vorobyeva; evagolland@gmail.com

Поступила 10.05.18

Цель исследования — обоснование выбора опросника для оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. В исследование включено 328 пациентов (298 женщин и 30 мужчин) с достоверной СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. Средний возраст больных составил $34,4 \pm 11,5$ года, длительность заболевания — $106,3 \pm 97,9$ мес. Всем пациентам проводилась оценка текущей активности заболевания по индексу SLEDAI-2K и органных повреждений при помощи индекса повреждения SLICC (ИП). КЖСЗ оценивалось с помощью опросников SF-36 и LupusQoL, которые пациенты заполняли самостоятельно.

Результаты и обсуждение. Оценка с помощью обоих опросников выявила значительное снижение КЖСЗ по всем шкалам. Сопоставимые шкалы SF-36 и LupusQoL высоко достоверно коррелируют между собой: «Физическое здоровье» и «Физическое функционирование» ($r=0,8$); «Эмоциональное здоровье» и «Психологическое здоровье» ($r=0,4$); шкалы опросников «Боль» ($r=-0,3$), «Усталость» и «Жизнеспособность» ($r=-0,7$). Активность заболевания имеет статистически значимое влияние на «Планирование» ($p<0,0004$), «Интимные отношения» ($p<0,003$), «Зависимость от других людей» ($p<0,03$), «Образ тела» ($p<0,007$), которые не могут быть оценены общим опросником SF-36, а имеются только в LupusQoL. Как SF-36, так и LupusQoL одинаково отражают изменения КЖСЗ при наличии необратимых органных повреждений. Поскольку поражения суставов, кожи и нервной системы значительно затрагивают такие шкалы, как «Планирование», «Интимные отношения», «Зависимость от других людей» и «Образ тела» пациентов с СКВ, то при наличии этих изменений опросником выбора является LupusQoL.

Заключение. При проведении научных и клинических исследований целесообразно использовать оба опросника для большей объективизации данных.

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

Для ссылки: Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК, Глухова СИ. Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):574–580.

SELECTION OF AN OPTIMAL HEALTH-RELATED QUALITY-OF-LIFE QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Vorobyeva L.D., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Glukhova S.I.

Objective: to provide a rationale for selecting a health-related quality of life (HRQOL) questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Subjects and methods. The investigation enrolled 328 patients (298 women and 30 men) with documented SLE who met the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) criteria. The patients' mean age was 34.4 ± 11.5 years; the disease duration was 106.3 ± 97.9 months. All the patients underwent an assessment of the current activity of the disease by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and organ damages by the SLICC damage index (DI). HRQOL was assessed using the 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) and Lupus Quality of Life (LupusQoL) questionnaires, which had been filled out by the patients.

Results and discussion. The assessment using both questionnaires revealed a considerable decline in HRQOL for all domains. There was a highly significant correlation among the comparable SF-36 and LupusQoL domains: «Physical Health» and «Physical Functioning» ($r=0.8$), «Emotional Health» and «Psychological Health» ($r=0.4$), «Pain» ($r=-0.3$), «Fatigue», and «Vitality» ($r=-0.7$). Disease activity has a statistically significant effect on «Planning» ($p<0.0004$), «Intimate Relationships» ($p<0.003$), «Dependence on Other People» ($p<0.03$), and «Body Image» ($p<0.007$), which cannot be assessed using the 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire, but which are contained only in the LupusQoL questionnaire. Both SF-36 and LupusQoL equally reflect HRQOL changes in the presence of irreversible organ damages. Since lesions of the joints, skin and nervous system significantly affect domains, such as «Planning», «Intimate Relationships», «Dependence on Other People», and «Body Image» in SLE patients, LupusQoL is the choice of questionnaire when these changes are present. When conducting scientific and clinical research, it is advisable to use both questionnaires for greater objectification of data. When conducting researches and clinical trials, it is advisable to use both questionnaires for greater data objectification.

Keywords: systemic lupus erythematosus; health-related quality of life; SF-36; LupusQoL.

For reference: Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solovyev SK, Glukhova SI. Selection of an optimal health-related quality-of-life questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):574–580 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-574-580

Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) так же важно и необходимо, как и снижение заболеваемости и смертности [1]. Недавно проведенные многочисленные исследования выявили ключевые параметры, значительно ухудшающие КЖСЗ у больных СКВ: неопределенность или непредсказуемость течения и отдаленного прогноза заболевания; эмоциональные трудности, связанные с перспективами карьеры или возможной потерей дохода, изменением внешности и серьезностью назначенной терапии; нарушение памяти и концентрации внимания; зависимость от других людей и боязнь планирования семьи [2–5].

При СКВ применяются опросники, как общие, т. е. используемые и при различных других заболеваниях, так и специфические — разработанные специально для пациентов с СКВ.

Группа SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group) в 1997 г. для изучения КЖСЗ у больных СКВ в качестве «золотого стандарта» рекомендовала использовать общий опросник — SF-36 [6]. Исследования, в которых он использовался, показали значительное снижение КЖСЗ у пациентов с СКВ, по сравнению со здоровой популяцией и некоторыми другими хроническими заболеваниями (сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) [7]. Однако SF-36 не может полностью отразить такие проблемы, как усталость, нарушения сна, изменения образа тела, нарушения в интимной сфере, зависимость от других людей, что крайне актуально для пациента с СКВ [8]. Поэтому в 2007 г. английские исследователи создают специфический опросник LupusQoL, позволяющий учитывать эти проблемы [9]. Русскоязычная версия опросника LupusQoL была валидирована в 2018 г. в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [10]. Многие авторы, изучающие КЖСЗ, рекомендуют для получения более достоверных результатов одновременно использовать оба типа опросников, как специфический, так и общий [11]. Насколько эта концепция верна, и нельзя ли использовать только один из опросников для оценки КЖСЗ у пациента с СКВ?

Целью данного исследования явилось обоснование выбора опросника для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ.

Материал и методы.

В исследование включены 328 больных СКВ (табл. 1), соответствующих критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Всем поступившим в клинику пациентам проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: общий и биохимический анализ крови, анализы мочи, иммунологическое обследование с определением антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК (а-ДНК), оценивалась текущая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K по следующей градации: нет активности, низкая, средняя, высокая и очень высокая степень активности (SLEDAI ≥ 20 баллов). Оценка необратимых повреждений различных органов проводилась при помощи индекса повреждения SLICC (ИП), который определяется по результатам исследования 12 сис-

тем органов; общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. При определении ИП учитывались только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания и сохраняющиеся ≥ 6 мес. Оценка КЖСЗ проводилась с помощью опросников SF-36 и LupusQoL, которые заполнялись пациентами самостоятельно. Время заполнения каждого из опросников в среднем составляло 5–7 мин.

LupusQoL (Lupus Quality of life) представляет собой анкету, включающую 34 вопроса, объединенных по 2–8 вопросов в отдельные шкалы. Он содержит разделы: «Физическое здоровье», «Эмоциональное здоровье», «Образ тела» (т. е. оценка пациентом своего тела и восприятия его другими), «Боль», «Планирование», «Усталость», «Интимные отношения», «Зависимость от других людей». Ответы на вопросы оцениваются по пятибалльной шкале Лайкерта (0 — постоянно; 1 — почти всегда; 2 — достаточно часто; 3 — изредка; 4 — никогда).

SF-36 относится к общим опросникам оценки КЖСЗ. Он включает 36 вопросов, которые объединены в 8 шкал: «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Общее состояние здоровья», «Жизнеспособность», «Социальное функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование», «Психологическое здоровье». Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой шкале.

В 2007 г. К. McElhone и соавт. [9] классифицировали 4 шкалы обоих опросников как сопоставимые, или взаи-

Таблица 1 Характеристика больных СКВ, включенных в исследование (n=328)

Параметры	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	30(8,8) / 298 (99,6)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	34,4 $\pm$ 11,5
Длительность заболевания, мес, M $\pm$ SD	106,3 $\pm$ 97,9
SLEDAI-2K, общий счет, M $\pm$ SD	9,6 $\pm$ 8,0
SLEDAI-2K ≥ 4 , n (%)	215 (65,3)
SLEDAI-2K < 4 , n (%)	113 (34,3)
ИП SLICC, общий счет, M $\pm$ SD	1,2 $\pm$ 1,6
ИП SLICC ≥ 1 , n (%)	186 (56,5)
ИП SLICC=0, n (%)	142 (43,1)
Клиническая картина, n (%):	
лихорадка	44 (13)
высыпания	98 (30)
язвы слизистых оболочек	49 (15)
алопеция	48 (15)
васкулит	7 (2)
капилляриты	52 (16)
поражение нервной системы	54 (17)
поражение суставов	142 (60)
эндо/миокардит	13 (4)
поражение почек	95 (29)
нефротический синдром	22 (7)
суточная протеинурия $\geq 0,5$ г/л	30 (9)
снижение СКФ ≤ 80 мл/мин	61 (19)
лейкопения $\leq 3 \cdot 10^9$	31 (9)
тромбоцитопения $\leq 100 \cdot 10^9$	10 (3)
Иммунологические нарушения, n (%):	
АНФ $\geq 1/320$ h, пер 2	257 (78)
а-ДНК ≥ 20 Ед/мл	227 (69)

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

мозаменяемые. Это шкалы «Физическое здоровье» (LupusQoL) и «Физическое функционирование» (SF-36), «Эмоциональное здоровье» (LupusQoL) и «Психологическое здоровье» (SF-36), «Боль» (LupusQoL) и «Боль» (SF-36), «Усталость» (LupusQoL) и «Жизнеспособность» (SF-36). Остальные шкалы были классифицированы как несопоставимые.

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

Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (М) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального – медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении переменных использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для описания связи между показателями использовали корреляционный анализ. Корреляционная связь рассматривалась как слабая при величине $r \leq 0,4$; умеренная – при $0,4 < r < 0,7$; сильная – при $r \geq 0,7$.

Результаты

В исследование включено 328 больных (см. табл. 1) с достоверным диагнозом СКВ, преимущественно женщины (99,6%) молодого возраста ($34,4 \pm 11,5$ года) со средней длительностью заболевания $106,3 \pm 97,9$ мес.

Таблица 2 Сравнение шкал LupusQoL и SF-36

Шкалы LupusQoL	Значение шкал	Шкалы SF-36	Значение шкал	r
<i>Сопоставимые шкалы</i>				
Физическое здоровье	$66,72 \pm 23,18$	Физическое функционирование	$62,35 \pm 28,53$	0,77
Эмоциональное здоровье	$64,65 \pm 24,75$	Психологическое здоровье	$50,51 \pm 8,40$	0,38
Боль	$70,03 \pm 24,68$	Боль	$47,0 \pm 8,86$	-0,33
Усталость	$62,70 \pm 24,73$	Жизнеспособность	$53,04 \pm 22,59$	-0,70
<i>Несопоставимые шкалы</i>				
Планирование	$63,90 \pm 28,46$	Социальное функционирование	$62,03 \pm 27,19$	
Интимные отношения	$72,92 \pm 30,93$	Общее здоровье	$49,14 \pm 20,51$	
Зависимость от других людей	$56,68 \pm 27,79$	Роль эмоциональное функционирование	$49,84 \pm 43,86$	
Образ тела	$65,18 \pm 27,60$	Роль физическое функционирование	$40,46 \pm 41,35$	
		Ментальный компонент здоровья	$45,15 \pm 7,65$	
		Физический компонент здоровья	$48,46 \pm 5,41$	

Таблица 3 Корреляция между несопоставимыми шкалами LupusQoL и SF-36 суммарными шкалами ($p < 0,05$)

LupusQoL	ФКЗ		МКЗ	
	r	p	r	p
Планирование	0,66	$< 0,001$	0,13	0,02
Интимные отношения	0,51	$< 0,001$	-0,06	0,9
Зависимость от других людей	0,38	$< 0,001$	0,19	$< 0,001$
Образ тела	0,38	$< 0,001$	0,20	$< 0,001$

Пациентам проводилась оценка активности заболевания и необратимых органических повреждений. Так, доля пациентов со SLEDAI-2K ≤ 4 составила 34,3%, значения SLEDAI-2K > 4 отмечались у 65,3%. У 56,5% пациентов на момент включения в исследование уже наблюдались необратимые органические повреждения (ИП SLICC ≥ 1), и у 43,1% больных ИП SLICC равнялся нулю. Среди клинических проявлений болезни наиболее часто встречались поражение суставов (60%), кожи (30%), почек (29%) и изменения со стороны нервной системы (17%). Высокая иммунологическая активность в виде увеличения уровня АНФ и а-ДНК наблюдалось в 78 и 69% случаев соответственно.

Сравнение шкал опросника LupusQoL и SF-36. Оценка КЖСЗ больных СКВ по обоим опросникам показала значительное его снижение по всем шкалам. Выявлена значимая корреляция между сопоставимыми шкалами обоих опросников (табл. 2), включая «Физическое здоровье» и «Физическое функционирование» ($r = 0,8$); «Эмоциональное здоровье» и «Психологическое здоровье» ($r = 0,4$); шкалы опросников «Боль» ($r = -0,3$); «Усталость» и «Жизнеспособность» ($r = -0,7$). Оценка КЖСЗ по шкале «Боль» SF-36 была значимо ниже, чем по шкале LupusQoL ($47 \pm 8,86$ и $70,03 \pm 0,33$ балла соответственно), остальные три сопоставимые шкалы опросников существенно между собой не различались.

Для несопоставимых шкал опросника LupusQoL был проведен корреляционный анализ с суммарными шкалами опросника SF-36: с физическим компонентом здоровья (ФКЗ) и ментальным компонентом здоровья (МКЗ) (табл. 3). Отмечена достаточно высокая корреляционная связь ФКЗ опросника SF-36 со шкалами «Планирование» ($r = 0,7$), «Интимные отношения» ($r = 0,5$), «Зависимость от других людей» ($r = 0,4$), «Образ тела» ($r = 0,4$) опросника LupusQoL. С МКЗ значимых корреляций не выявлено.

Влияние активности заболевания на КЖСЗ. При изучении зависимости КЖСЗ от СКВ (табл. 4) было показано, что шкала «Боль» опросника LupusQoL ($p < 0,007$) статистически достоверно реагирует на активность заболевания, в отличие от соответствующей шкалы SF-36, в то время как шкалы «Психологическое здоровье» ($p < 0,001$) и «Жизнеспособность» ($p < 0,007$) опросника SF-36 более чувствительны к изменению активности заболевания. Было выявлено, что у пациентов с СКВ при высокой активности заболевания достоверно изменяются такие шкалы, как «Планирование» ($p < 0,0004$), «Интимные отношения» ($p < 0,003$), «Зависимость от других людей» ($p < 0,03$), «Образ тела» ($p < 0,007$), которые не имеют аналогов.

Влияние наличия необратимых органических повреждений на КЖСЗ. При изучении зависимости КЖСЗ от наличия необратимых органических повреждений (табл. 5) было показано,

Таблица 4 Зависимость показателей шкал опросника LupusQoL и SF-36 от активности заболевания ($p < 0,05$)

Шкалы LupusQoL	SLEDAI-2K ≤ 4 (n=113)	SLEDAI-2K ≥ 4 (n=215)	p	Шкалы SF-36	SLEDAI-2K ≤ 4 (n=113)	SLEDAI-2K ≥ 4 (n=215)	p
<i>Сопоставимые шкалы</i>							
Физическое здоровье	70,1 $\pm$ 22	64,9 $\pm$ 23,6	0,07	Физическое функционирование	65,6 $\pm$ 28,2	60,6 $\pm$ 28,5	0,1
Эмоциональное здоровье	67,3 $\pm$ 24,8	63,2 $\pm$ 24,6	0,13	Психологическое здоровье	52,2 $\pm$ 9,0	49,6 $\pm$ 7,8	0,001
Боль	74,7 $\pm$ 23,6	67,5 $\pm$ 24,8	0,007	Боль	46,30 $\pm$ 9,5	47,3 $\pm$ 8,4	0,097
Усталость	65 $\pm$ 24,5	65 $\pm$ 24,8	0,22	Жизнеспособность	55,5 $\pm$ 23,3	48,3 $\pm$ 20,3	0,007
<i>Несопоставимые шкалы</i>							
Планирование	71,1 $\pm$ 27,9	60,1 $\pm$ 28	0,0004	Социальное функционирование	71,05 $\pm$ 24	57,2 $\pm$ 27,6	0,003
Интимные отношения	78,3 $\pm$ 28,7	69,9 $\pm$ 31	0,003	Общее здоровье	55,9 $\pm$ 18,7	48,6 $\pm$ 23,3	0,34
Зависимость от других людей	61,2 $\pm$ 26,8	54,2 $\pm$ 28	0,03	Роль эмоциональное функционирование	59,3 $\pm$ 42,4	46,4 $\pm$ 41,8	0,012
Образ тела	71,1 $\pm$ 24,7	62 $\pm$ 28,5	0,007	Роль физическое функционирование	65,6 $\pm$ 28,2	60,6 $\pm$ 28,5	0,028

Таблица 5 Зависимость показателей шкал опросника LupusQoL и SF-36 от наличия необратимых органических повреждений ($p < 0,05$)

Шкалы LupusQoL	ИП=0 (n=142)	ИП ≥ 1 (n=186)	p	Шкалы SF-36	ИП=0 (n=142)	ИП ≥ 1 (n=186)	p
<i>Сопоставимые шкалы</i>							
Физическое здоровье	71 $\pm$ 22,5	63,3 $\pm$ 23	0,002	Физическое функционирование	69,2 $\pm$ 27,4	57,1 $\pm$ 28,2	0,0007
Эмоциональное здоровье	66,2 $\pm$ 25,2	63,3 $\pm$ 24,3	0,24	Психологическое здоровье	50,31 $\pm$ 7,9	50,6 $\pm$ 8,7	0,6
Боль	72,3 $\pm$ 24,2	68,2 $\pm$ 24,8	0,1	Боль	47,02 $\pm$ 8,4	46,9 $\pm$ 9,1	0,84
Усталость	65,7 $\pm$ 25,3	60,35 $\pm$ 24	0,03	Жизнеспособность	55,6 $\pm$ 20,3	49,5 $\pm$ 24,9	0,02
<i>Несопоставимые шкалы</i>							
Планирование	67,7 $\pm$ 27,3	60,9 $\pm$ 29	0,03	Социальное функционирование	64,05 $\pm$ 28,1	60,5 $\pm$ 26,4	0,21
Интимные отношения	76,06 $\pm$ 28,4	70,6 $\pm$ 32,5	0,22	Общее здоровье	52,11 $\pm$ 20,2	47,41 $\pm$ 20	0,06
Зависимость от других людей	55,7 $\pm$ 28,4	57,4 $\pm$ 27,3	0,68	Роль эмоциональное функционирование	56,29 $\pm$ 42	46,92 $\pm$ 41,8	0,06
Образ тела	66,6 $\pm$ 27,9	64 $\pm$ 27,3	0,33	Роль физическое функционирование	50,54 $\pm$ 42,4	33,15 $\pm$ 39	0,0001

что оба опросника в равной степени отражают взаимосвязь ИП со шкалами, оценивающими физическое здоровье и усталость. Так, результат оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ с ИП ≥ 1 по шкале «Физическое здоровье» опросника LupusQoL составлял в среднем 63,3 $\pm$ 23,1 и был сопоставим с оценкой по шкале опросника SF-36 «Физическое функционирование» (57,1 $\pm$ 28,2). Наблюдалось достоверно более высокое КЖСЗ по этим шкалам у пациентов без повреждений – 71,0 $\pm$ 22,5 по LupusQoL ($p \leq 0,002$) и 69,2 $\pm$ 27,4 по SF-36 соответственно. На шкалы «Усталость» и «Жизнеспособность» также достоверно влияет ИП SLICC. Так, у пациентов с ИП ≥ 1 отмечалось достоверное снижение КЖСЗ по этим шкалам до 60,35 $\pm$ 24,0 и 49,55 $\pm$ 20,32 соответственно по сравнению с пациентами без повреждений 65,7 $\pm$ 25,3 ($p \leq 0,03$) и 55,69 $\pm$ 20,32 ($p \leq 0,02$) соответственно. Однако по шкале «Жизнеспособность» опросника SF-36 отмечено худшее КЖСЗ у пациентов с необратимыми органическими повреждениями, нежели у пациентов по шкале усталости опросника LupusQoL.

Влияние поражения суставов, кожи и нервной системы на показатели КЖСЗ. Среди клинических проявлений болезни наиболее часто встречалось поражение суставов (60%), кожи (30%), почек (29%) и изменения со стороны нервной системы (17%). Поэтому мы разделили пациентов на несколько групп в зависимости от наличия тех или иных изменений. У пациентов с наличием волчаночного нефрита не выявлено изменения КЖСЗ ни по одной из шкал обоих опросников по сравнению с пациентами без поражения почек ($p \geq 0,05$).

При сравнении КЖСЗ у пациентов с поражением кожных покровов и слизистых оболочек (табл. 6) выявлено значительное снижение КЖСЗ по шкалам «Планирование» (58,5 $\pm$ 28,9), «Интимные отношения» (65,9 $\pm$ 32,1), «Зависимость от других людей» (52,9 $\pm$ 26) и «Образ тела» (57,4 $\pm$ 29,1) опросника LupusQoL по сравнению с пациентами без кожных поражений ($p \leq 0,002$; $p \leq 0,001$; $p \leq 0,03$; $p \leq 0,0001$ соответственно). При оценке КЖСЗ у пациентов с СКВ и поражением суставов (табл. 7) было выявлено снижение практически всех шкал по обоим опросникам, однако помимо шкал «Физическое здоровье», «Психологическое здоровье», «Боль» и «Жизнеспособность» у пациентов с активным поражением суставов страдает планирование, выявляется зависимость от других людей и нарушается образ тела, о чем можно сказать только по опроснику LupusQoL.

При поражении нервной системы (табл. 8) оба опросника хорошо отражают нарушение физического здоровья, однако у этих пациентов также страдают планирование, зависимость от других людей и образ тела.

Обсуждение

Мы сравнили результаты оценки КЖСЗ по опросникам SF-36 и LupusQoL в зависимости от активности заболевания, наличия органических повреждений и некоторых клинических проявлений. Несмотря на значимость оценки КЖСЗ, сравнительных исследований, посвященных выбору оптимального опросника для его определения у больных СКВ, достаточно мало. В нашей работе от-

Таблица 6 Зависимость показателей шкал опросников LupusQoL и SF-36 от наличия поражения кожных покровов и слизистых оболочек ($p < 0,05$)

Шкалы LupusQoL	Поражение кожи и слизистых оболочек		p	Шкалы SF-36	Поражение кожи и слизистых оболочек		p
	нет (n=181)	есть (n=147)			нет (n=181)	есть (n=147)	
Сопоставимые шкалы							
Физическое здоровье	68,03±23	65,03±23,5	0,2	Физическое функционирование	64,3±29	59,8±28	0,1
Эмоциональное здоровье	66,2±26,7	62,6±21,8	0,2	Психологическое здоровье	51,6±8,9	49±7,4	0,02
Боль	72,19±25	67,2±24	0,07	Боль	46,2±9,4	48±7,9	0,1
Усталость	64±24,6	61±24,8	0,3	Жизнеспособность	50,8±22	55,9±22	0,04
Несопоставимые шкалы							
Планирование	68,1±27,4	58,5±28,9	0,002	Социальное функционирование	67,2±24,7	55,3±28,7	<0,0001
Интимные отношения	78,4±29	65,9±32	0,001	Общее здоровье	50,7±20,1	47,7±20,2	0,1
Зависимость от других людей	59,5±29	52,9±26	0,03	Роль эмоциональное функционирование	52,8±42,9	48,3±41,8	0,3
Образ тела	71,7±24	57,4±29	<0,0001	Роль физическое функционирование	45,2±42,4	34,6±39,3	0,02

Таблица 7 Зависимость показателей шкал опросников LupusQoL и SF-36 от поражения суставов ($p < 0,05$)

Шкалы LupusQoL	Поражение суставов		p	Шкалы SF-36	Поражение суставов		p
	нет (n=186)	есть (n=142)			нет (n=186)	есть (n=142)	
Сопоставимые шкалы							
Физическое здоровье	69,6±23	62,8±22,6	0,008	Физическое функционирование	65±29,4	58,8±27	0,2
Эмоциональное здоровье	67,2±28	62,8±22,6	0,1	Психологическое здоровье	51,5±8	49,2±8	0,01
Боль	74,5±24	64±23,7	0,001	Боль	49±8,9	45,4±8	0,03
Усталость	45,9±7,6	44±7,5	0,04	Жизнеспособность	58±21,5	49±22,6	0,01
Несопоставимые шкалы							
Планирование	68±28,4	58,3±27	0,02	Социальное функционирование	66,5±26	56±27,2	0,001
Интимные отношения	77±29,9	67,2±31	0,01	Общее здоровье	52,2±20	45,8±19	0,04
Зависимость от других людей	58,6±27	54±28,6	0,02	Роль эмоциональное функционирование	55,4±43	44,8±41	0,02
Образ тела	65,2±25	59,3±23	0,03	Роль физическое функционирование	46,2±42	33±38	0,001

Таблица 8 Зависимость показателей шкал опросников от поражения нервной системы ($p < 0,05$)

Шкалы LupusQoL	Поражение нервной системы		p	Шкалы SF-36	Поражение нервной системы		p
	нет (n=274)	есть (n=54)			нет (n=274)	есть (n=54)	
Сопоставимые шкалы							
Физическое здоровье	68,3±22	50±26	0,001	Физическое функционирование	63,9±28	46,5±29	0,01
Эмоциональное здоровье	65,1±25	59,7±22	0,2	Психологическое здоровье	50,5±8,4	50,3±8	0,8
Боль	71,2±24	58±26,4	0,005	Боль	48,8±8	48,2±9	0,4
Усталость	63,1±24	58,1±24	0,3	Жизнеспособность	62,2±19	52,1±22	0,02
Несопоставимые шкалы							
Планирование	65,6±27	45,9±27	0,003	Социальное функционирование	62,7±27	55,1±28	0,1
Интимные отношения	73,8±29	62,5±43	0,1	Общее здоровье	49,6±20	46,9±19	0,4
Зависимость от других людей	58±27,3	43,3±29	0,006	Ролевое эмоциональное функционирование	52,7±42	30,7±41	0,01
Образ тела	65,4±27	62,4±25	0,006	Ролевое физическое функционирование	41,6±41	38±29	0,1

мечалось снижение КЖСЗ практически по всем шкалам опросника, сопоставимое с результатом, который был получен К. McElhone и соавт. [9] в британской когорте пациентов с СКВ. Наблюдалась достоверная корреляция между сопоставимыми шкалами опросников, что не было выявлено в исследованиях S. Yilmaz-Oneg и соавт. [12] и M. Garcia-Carrasco и соавт. [13], где она не достигала статистической значимости. При исследовании несопоставимых доменов и суммарных компонентов опросника SF-36 было показано, что шкалы LupusQoL коррелировали с ФКЗ. Аналогичные результаты были получены К. McElhone и соавт., а также продемонстрированы на

американской и мексиканской когортах пациентов с СКВ [8, 9, 11]

При изучении влияния активности заболевания на КЖСЗ по SF-36 было показано, что у больных с высокой и умеренной активностью в основном затрагиваются следующие шкалы: «Психологическое здоровье», «Жизнеспособность», «Роль эмоциональное функционирование» и «Роль физическое функционирование», аналогичные результаты были продемонстрированы T. Zhu и соавт. [14]. При этом как в китайской когорте, так и в работе A. Dogia и соавт. [15] высокая активность заболевания коррелировала со шкалой, отражающей физиче-

ское здоровье пациентов, что не было выявлено в нашей группе больных.

При использовании специфического опросника самая сильная взаимосвязь высокой активности заболевания отмечается со шкалой «Планирование». Высокая активность СКВ влияет также на шкалы «Интимные отношения», «Зависимость от других людей», «Образ тела» и «Боль». У F. Conti и соавт. [16] в итальянской когорте больных СКВ также наблюдалась взаимосвязь активности заболевания с «Зависимостью от других людей» и «Образом тела», а также с «Эмоциональным здоровьем». Это позволило авторам предположить, что LupusQoL способен отражать различные уровни влияния заболевания, в отличие от общего опросника. Напротив, у K. McElhone и соавт. [8] связь между оценкой по опроснику LupusQoL и индексом активности являлась слабоположительной, что расценивается создателем опросника даже как предпочтительный результат, поскольку КЖСЗ концептуализируется как независимый от клинической картины параметр. Такие же результаты по LupusQoL были продемонстрированы в турецкой когорте больных, однако и корреляции активности заболевания с общим опросником SF-36 не было выявлено совсем, в связи с чем авторами было рекомендовано не использовать общий опросник для оценки КЖСЗ у больных с СКВ.

Самая большая зависимость КЖСЗ от ИП по обоим опросникам отмечалась по шкалам, оценивающим физические показатели и усталость. Аналогичные результаты были продемонстрированы в британской когорте пациентов, однако они отличались достаточно слабой корреляционной связью. Подобные выводы были сделаны при изучении португальской когорты пациентов; это еще раз подчеркивает, что каждый компонент (активность заболевания, ИП и оценка КЖСЗ) отражает различные аспекты влияния СКВ на больного и оценка КЖСЗ обеспечивает информацию, которая дополняет клинические показатели [8, 17].

При изучении зависимости КЖСЗ от поражения кожных покровов и слизистых оболочек в нашем исследовании впервые проводилась оценка с помощью опросника LupusQoL у пациентов с СКВ. Данный опросник хорошо отражает влияние поражения кожи на те шкалы, которые относятся непосредственно к СКВ, что позволяет ему точнее отразить аспекты, влияющие на КЖСЗ. В SF-36 были задействованы шкалы, которые отражают эмоциональное здоровье пациентов. Такие же результаты были продемонстрированы в мультицентровом когортном исследовании при изучении подострой кожной волчанки [18].

Оценка зависимости КЖСЗ от поражения суставов выявила взаимосвязь практически со всеми шкалами обоих опросников. Это также было продемонстрирова-

но K. McElhone и соавт. [8]. Кроме того, в работе A. Dogia и соавт. [15] отмечено, что в наибольшей степени на КЖСЗ влияет наличие симптомов артрита или артралгии.

Специфическим опросником также была впервые продемонстрирована взаимосвязь показателей шкал с поражением нервной системы, которые в основном влияют на шкалы, отражающие проблемы исключительно пациентов с СКВ. SF-36 в свою очередь демонстрирует только влияние на «Физическое функционирование» [19]. Группой SLICC было проведено исследование взаимосвязи поражения нервной системы и оценки КЖСЗ по SF-36, где показано влияние только на эмоциональное здоровье [20].

Таким образом, одним из важнейших компонентов оценки течения, активности и результатов терапии у больных СКВ является исследование КЖСЗ. Изменение КЖСЗ у пациентов с СКВ может быть оценено при помощи как специфического опросника LupusQoL, так и общего опросника SF36.

Сопоставимые шкалы обоих опросников высоко достоверно коррелируют между собой «Физическое здоровье» и «Физическое функционирование» ($r=0,8$); «Эмоциональное здоровье» и «Психологическое здоровье» ($r=0,4$); шкалы опросников «Боль» ($r=-0,3$); «Усталость» и «Жизнеспособность» ($r=-0,7$).

Активность заболевания имеет статистически значимое влияние на шкалы «Планирование» ($p<0,0004$), «Интимные отношения» ($p<0,003$), «Зависимость от других людей» ($p<0,03$), «Образ тела» ($p<0,007$), которые не могут быть оценены общим опросником SF-36, а имеются только в LupusQoL.

Заключение

Как SF-36, так и LupusQoL одинаково отражают изменения КЖСЗ при наличии необратимых органических повреждений.

Поскольку поражения суставов, кожи и нервной системы значительно затрагивают «Планирование», «Интимные отношения», «Зависимость от других людей» и «Образ тела» пациентов СКВ, при наличии этих изменений опросником выбора является LupusQoL.

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. Trupin L, Tonner M, Yazdany J, et al. The role of neighborhood and individual socioeconomic status in outcomes of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:1782-8. PMC 2875144.
2. Alarcon G, McGwin G, Uribe A, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (lumina). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum*. 2004;51:465-74. doi: 10.1002/art.20409
3. Haupt M, Millen S, Janner M, et al. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1618-23. doi: 10.1136/ard.2004.029926
4. Kuriya B, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59:181-5. doi: 10.1002/art.23339
5. Lau C, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:400-4. doi: 10.1038/nrrheum.2009.106

6. McElhone K, Abbott J, Gray J, Williams A, Teh L. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus*. 2010;19:1640-7. doi: 10.1177/0961203310378668
7. Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *J Rheumatol*. 2005;32(9):1706-8.
8. McElhone K, Abbott J, Sutton C. Sensitivity to Change (Responsiveness) and Minimal Important Differences of the LupusQoL in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2016;68(10):1505-13. doi: 10.1002/acr.22850
9. McElhone K, Abbott J, Shelmardine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the lupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):972-9. doi: 10.1002/art.22881
10. Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):164-72 [Aseeva EA, Vorobyeva LD, Solovyev SK, et al. The psychometric properties of a Russian version of the disease-specific LupusQoL questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):164-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-164-172
11. Touma Z, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):1898-905. doi: 10.3899/jrheum.110007
12. Yilmaz-Oner S, Oner C, Dogukan FM, et al. Health-related quality of life assessed by LupusQoL questionnaire and SF-36 in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):617-22. doi: 10.1007/s10067-015-2930-1
13. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cardiel MH, et al. Health related quality of life in Mexican women with systemic lupus erythematosus: a descriptive study using SF-36 and LupusQoL. *Lupus*. 2012;21:1219-24. doi: 10.1177/0961203312456749
14. Zhu T, Tam L, Lee V. Relationship Between Flare and Health-related Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1159-67. doi: 10.1002/art.24725
15. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology*. 2004;43(12):1580-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh392
16. Conti F, Perricone C, Reboldi G, et al. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Italian patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-IT. *Lupus*. 2014;23:743-51. doi: 10.1177/0961203314524466
17. Pamuk O, Onat A, Donmez S, et al. Validity and reliability of the Lupus QoL index in Turkish systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2015;24(8):816-21. doi: 10.1177/0961203314565412
18. Duarte C, Abreu P, Couto M, et al. Health-related quality of life in portuguese SLE patients: an outcome measure independent of disease activity and cumulative damage. *Acta Reumatol Port*. 2010 Jan-Mar;35(1):30-5.
19. Vasquez R, Wang D, Tran Q, Adams-Huet B. A multi-center, cross-sectional study on quality of life in cutaneous lupus erythematosus patients *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):961967. doi: 10.1136/ard.2010.138792
20. Hanly J, Urowitz M, Jackson D. SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):961-7. doi: 10.1136/ard.2010.138792

Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом

Ногаева М.Г.¹, Винников Д.В.², Бримкулов Н.Н.¹

¹Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан; ²Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан ¹720020, Кыргызстан, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92; ²050040, Республика Казахстан, Алматы, пр. аль-Фараби, 71

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; ²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan ¹92, Akhunbaev St., Bishkek 720020, Kyrgyzstan; ²71, Al-Farabi Pr., Almaty 050040, Republic of Kazakhstan

Контакты: Марал Газизовна Ногаева; maral.nogaeva@bk.ru

Contact: Maral Nogaeva; maral.nogaeva@bk.ru

Поступила 10.01.18

Цель исследования — оценить эффективность образовательной программы с навыками самоконтроля для больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Исследованы 85 больных РА: 38 из них прошли обучение по программе с освоением навыков самоконтроля, 47 — составили контрольную группу. Исходно и через 2 мес определяли содержание ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке, а также индекс DAS28.

Результаты и обсуждение. После обучения навыкам самоконтроля в основной группе отмечалось достоверное снижение индекса DAS28 в среднем с $5,2 \pm 4,9$ до $3,2 \pm 3,0$, а также числа болезненных и припухших суставов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания СРБ, РФ, АЦЦП. При этом уровень гемоглобина, число эритроцитов и лейкоцитов существенно не менялись. В группе контроля отмечено снижение СОЭ и уровня СРБ.

Заключение. Обучение пациентов методам самоконтроля может способствовать снижению активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; образовательная программа; обучение пациентов.

Для ссылки: Ногаева МГ, Винников ДВ, Бримкулов НН. Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):581–585.

IMPACT OF SELF-CONTROL SKILL TEACHING ON THE EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nogaeva M.G.¹, Vinnikov D.V.², Brimkulov N.N.¹

Objective: to evaluate the effectiveness of an educational program for teaching self-control skills for patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Examinations were made in 85 patients: 38 of them underwent a training program for mastering self-control skills; 47 patients constituted a control group. The serum levels of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies and DAS28 were determined at baseline and after 2 months.

Results and discussion. After training in self-control skills, the study group showed a significant reduction of DAS28 on an average from 5.2 ± 4.9 to 3.2 ± 3.0 and in the number of tender and swollen joints, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and the levels of CRP, RF, and anti-CCP antibodies. At the same time, the level of hemoglobin, the number of red and white blood cells did not change substantially. There was a decrease in ESR and CRP levels in the control group.

Conclusion. Teaching the patients in self-control methods can reduce the activity of the inflammatory process.

Keywords: rheumatoid arthritis; educational program; patient training.

For reference: Nogaeva MG, Vinnikov DV, Brimkulov NN. Impact of self-control skill teaching on the efficiency of treatment in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):581–585 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-581-585

В настоящее время при многих внутренних заболеваниях широкое распространение получили образовательные программы для пациентов, использование которых позволяет значительно повысить эффективность медикаментозной терапии, снизить частоту обострений и улучшить качество жизни больных. На протяжении десятилетий активно функционируют школы для больных с различными хроническими заболеваниями [1–6].

В последние годы этот подход используется и при ревматоидном артрите (РА). Обучающие программы (по изменению стереотипа двигательной и функциональной активности и др.), наряду с лечебной физкультурой, ортопедическими пособиями,

достижением и поддержанием рекомендуемой массы тела, сбалансированной диетой, физиотерапией, санаторно-курортным лечением, лежат в основе немедикаментозного лечения больных РА [7–10]. Вместе с тем поменялось и отношение к мониторингу болезни. Для регулярной оценки активности заболевания и своевременной коррекции терапии при РА разработаны приемлемые в рутинной клинической практике международные индексы, в том числе DAS28 (Disease Activity Score 28) [11–13]. На настоящий момент использование новых классификационных критериев РА (2010) позволяет установить диагноз на более ранних стадиях заболевания, нежели критерии Американской коллегии ревматологов (ACR)

1987 г. [14]. Ремиссия, которая является основной целью терапии РА, вполне достижима на современном этапе, поскольку ревматолог обладает достаточным арсеналом базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных эффективно подавлять активность болезни [15].

Предложен ряд моделей обучения пациентов с артритом, направленных не только на повышение уровня знаний о болезни, но и на выработку правильного поведенческого стереотипа и улучшение психологического статуса [16–20]. Однако требуют обоснования и дальнейшего изучения вопросы раннего начала образовательных программ, их структуры и методологии, а также эффективности.

Целью нашей работы была оценка эффективности структурированной программы обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Городского ревматологического центра г. Алматы. Было обследовано 85 пациентов с РА различной степени тяжести. Критерием включения был диагноз РА в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) / ACR 2010 г. Большая часть пациентов имели сопутствующие заболевания, по поводу которых они также получали соответствующее лечение. Всем пациентам был проведен комплекс клинических исследований с целью подтверждения диагноза и определения степени тяжести заболевания, включающих опросники,

физикальный осмотр и лабораторные тесты. Длительность утренней скованности оценивали в минутах; определяли число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), в то время как лабораторные исследования включали определение числа лейкоцитов, эритроцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации гемоглобина, ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); биохимический анализ крови; выполнялись электрокардиография, эхокардиография по показаниям, рентгенологическое исследование суставов, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Активность РА определяли по индексу DAS28 в соответствии с классификацией Ассоциации ревматологов России (АРР) 2007 г.: III (высокая) – DAS28 >5,1; II (умеренная) – DAS28 от 3,2 до 5,1; I (низкая) – DAS28 от 2,6 до 3,2, ремиссия – DAS28 <2,6. Все пациенты получали рекомендованное лечение в соответствии с протоколом и показаниями.

От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании (протокол №11 от 31.05.2016 г.).

Все пациенты были рандомизированы в две группы: основную (n=38), которая на фоне медикаментозной терапии прошла обучение навыкам самоконтроля заболевания, и контрольную (n=47), в которой пациенты получали такое же лечение, но без обучения навыкам самоконтроля. В табл. 1 представлены клиническая характеристика и терапия обследованных больных РА.

Из табл. 1 следует, что в обеих группах преобладали женщины среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по РФ и АЦЦП, имевшие высокую и умеренную активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II или III функциональный класс, получавшие различные БПВП, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК).

Обучение навыкам самоконтроля проводилось в рамках существующей структурированной программы обучения AAAA [21], включающей в себя следующие компоненты: 1) Assess (оценка) – оценка врачом понимания важности методики обучения пациентом, его намерений и способности посещать занятия в рамках структурированной программы; 2) Advise (совет) – информирование пациента о преимуществах методики обучения, создание мотивации для обучения самоконтролю; 3) Agree (согласие) – объяснение пациенту цели структурированной программы, получение информированного согласия больного на участие в данной программе; 4) Assist (помощь) – обучение пациентов навыкам самостоятельной оценки болезненности и припухлости суставов и помощь больным в развитии уверенности в достижении поставленной цели.

Обучение пациентов навыкам самоконтроля проводил врач-ревматолог, который объяснял больным, как самостоятельно оценивать припухшие и болезненные суставы. Проводили глубокую пальпацию суставов в состоянии покоя двупальцевым методом. Болезненность определяли по ходу суставной щели. Пальпировали сначала здоровый, затем пораженный сустав. Для того чтобы пациенты могли разграничить припухлость и деформацию, они были проинструктированы об отличительных при-

Таблица 1 Клиническая характеристика обследованных больных РА

Показатель	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=47)
Пол, n (%):		
женщины	34 (89,5)	44 (93,6)
мужчины	4 (10,5)	3 (6,4)
Возраст, годы, М±σ	46,9±12,2	52,8±13,8
Длительность заболевания, годы, М±σ	8,6±5,5	9,3±6,7
Серопозитивность по РФ АЦЦП, n (%)	22 (57,9)	29 (61,7)
Серонегативность по РФ АЦЦП, n (%)	16 (42,1)	18 (38,3)
Рентгенологическая стадия, n:		
I	5	3
II	15	22
III	12	20
IV	6	2
Функциональный класс, n:		
I	10	7
II	15	19
III	13	21
Активность, n (%)		
низкая	2 (5,3)	1 (2,2)
умеренная	23 (60,5)	25 (53,2)
высокая	13 (34,2)	21 (44,6)
БПВП, n (%):		
метотрексат	29 (76,3)	40 (85,1)
лефлуномид	5 (13,2)	5 (10,6)
сульфасалазин	4 (10,5)	2 (4,3)
НПВП «по требованию»	24 (63,1)	32 (68)
ГК, n (%)	25 (65,7)	27 (57,4)

знаках этих видов изменения конфигурации суставов. Пациенты самостоятельно проводили определение болезненности и припухлости 28 суставов, включенных в основные индексы активности заболевания, поскольку все эти суставы хорошо доступны для пальпаторного исследования самим пациентом.

Обучение проводилось индивидуально, состояло из трех занятий продолжительностью 45 мин (исходный визит) и 25 мин (следующие визиты). Повторное обучение врачом-ревматологом проводилось через месяц (второй визит). С целью контроля усвоения навыков, полученных в процессе обучения, проводилась параллельная оценка ЧБС и ЧПС врачом и пациентом во время второго визита и через 2 мес после исходного визита (третий визит). За правильную оценку принимали совпадение мнения врача и больного по суставному счету и локализации пораженных групп суставов. Подсчет индекса DAS28 проводил врач. Выраженность боли в суставах определяли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Все суставы (болезненные и припухшие) оценивали отдельно по 4-балльной шкале (от 0 до 3 баллов) за исключением проксимальных межфаланговых суставов каждой кисти, пястно-фаланговых суставов каждой кисти, плюснефаланговых суставов каждой стопы, ключично-акромиальных и грудиноключичных суставов, которые оцениваются как один сустав (по максимально пораженному суставу). За 0 баллов принимали отсутствие болезненности при пальпации, за 1 балл – наличие слабой болезненности (пациент сообщает о болевых ощущениях), за 2 балла – наличие выраженной болезненности (пациент морщится при пальпации), за 3 балла – наличие сильной боли при пальпации (пациент стремится отстраниться от исследования). Оценку болезненности и припухлости суставов по 4-балльной шкале пациент проводил совместно с врачом-ревматологом.

Эффективность обучения оценивали по таким показателям, как ЧБС, ЧПС, DAS28, а также по лабораторным критериям. В каждой группе показатели до и после обучения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением, в противном случае – критерия Вилкоксона. Бинарные величины сравнивали с помощью таблиц 2х2. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$, а сами вычисления проводили в программе NCSS11.

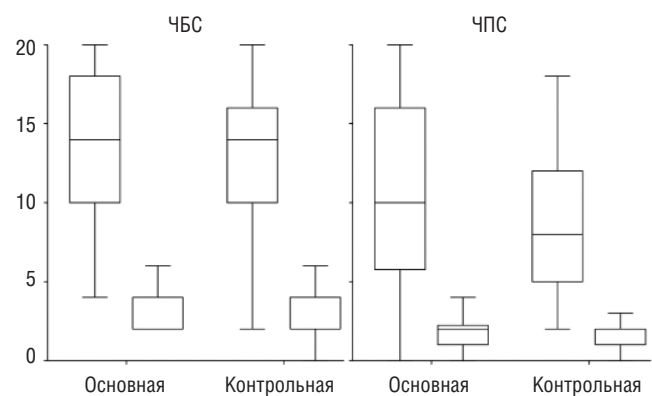
После проведенного обучения наблюдалось достоверное снижение DAS28 в среднем с $5,2 \pm 4,9$ до $3,2 \pm 3,0$, а также ЧБС, ЧПС, уровня СРБ и АЦЦП (табл. 2, см. рисунок). При этом СОЭ, уровень гемоглобина, число эритроцитов и лейкоцитов существенно не менялись. В группе контроля отмечено уменьшение СОЭ и СРБ.

Обсуждение

Проведенное нами рандомизированное клиническое исследование показало статистически значимое улучшение признаков активности РА,

а также уменьшение иммунологических нарушений и уровня СРБ, клинических и некоторых лабораторных показателей после обучения навыкам самоконтроля и мониторингирования болезни. При этом в контрольной группе отмечалось только снижение острофазовых показателей и уровня РФ. Следует отметить, что все пациенты в обеих группах продолжали назначенное им медикаментозное лечение, поэтому выявленный нами эффект может быть обусловлен более адекватной коррекцией терапии при мониторингировании активности болезни самим пациентом. При этом различия наблюдались прежде всего по динамике клинических признаков активности, в то время как лабораторные показатели под влиянием базисного лечения достоверно изменились в обеих группах.

Образовательные программы давно и с успехом применяются в различных разделах внутренних болезней, где они не только приводили к клиническому улучшению, но и способствовали повышению качества жизни пациентов [22]. С помощью образовательных программ пациент осознает свои возможности в отношении самоконтроля над заболеванием, обучение сосредоточено на развитии у пациента уверенности и навыков «управления» заболеванием в повседневной жизни и, в конечном итоге, приводит к увеличению степени ответственности пациента [23].



Изменения ЧБС и ЧПС в основной и контрольной группах за время наблюдения (данные в виде медианы с межквартильным интервалом)

Таблица 2 Динамика клинических и лабораторных показателей за время наблюдения

Показатель	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=47)	
	до	после	до	после
ЧБС	13,4±11,9	4,1±3,4*	13,0±11,7	12,9±2,6
ЧПС	10,1±8,3	2,0±1,5*	9,0±7,6	9,8±1,5
DAS28	5,2±4,9	3,2±3,0*	5,3±5,0	5,8±2,7
Эритроциты	4,1±4,0	4,1±3,9	4,2±4,0	4,2±4,1
Лейкоциты	7,2±6,4	7,7±6,7	7,8±6,7	8,2±7,3
СОЭ	24,8±20,2	20,2±16,0	31,5±25,9	18,4±15,0*
Гемоглобин	115,7±110,4	117,1±111,7	112,0±106,1	110,7±105,3
СРБ	17,1±9,1	5,5±2,9*	17,4±12,6	5,7±4,3*
РФ	52,0±35,5	22,3±14,9*	38,7±20,8	12,2±11,0*
АЦЦП	95±56,2	30,0±14,9*	115,2±39,2	114,4±32,8

Примечание. * – статистически достоверная разница в группе в сравнении с исходным уровнем (до обучения).

Многие ревматические заболевания имеют длительное хроническое, прогрессирующее течение и обуславливают необходимость постоянной медикаментозной терапии, поэтому владение навыками самоконтроля в условиях недостаточного времени у врача может иметь большое значение для замедления прогрессирования болезни. Во многих случаях после проведенного обучения пациентов по авторским программам отмечалось значительное улучшение [22, 24–26]. В работах этих авторов были адаптированы существующие или созданы новые программы для больных РА, а эффект сохранялся довольно длительно.

Наше рандомизированное испытание имеет ряд преимуществ. В первую очередь, нам удалось включить в исследование довольно большую выборку, и число пациентов превышало размер выборки в других аналогичных работах. Во-вторых, данная работа проведена в условиях городского ревматологического центра города Алматы впервые, однако полученные обнадеживающие результаты позволили нам спланировать график и структуру обучающей про-

граммы для сельских жителей на казахском языке, а результаты ее применения будут представлены нами позже.

Заключение

Разработана образовательная программа для пациентов с РА, направленная на обучение методам самоконтроля. Обучение пациентов методам самоконтроля может способствовать снижению активности воспалительного процесса.

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

- Гнездилова ЕВ. Опыт работы «Школы для больных хроническим обструктивным бронхитом». Клиническая медицина. 2002;80(12):57-60 [Gnezdilova EV. Experience the «School for Patients with Chronic Obstructive Bronchitis». *Klinicheskaja Meditsina = Clinical Medicine*. 2002;80(12):57-60 (In Russ.)].
- Данилов ЮА, Карташов ВТ, Бакшеев ВИ. Обучение больных ишемической болезнью сердца, перенесших операции на коронарных артериях, в «школе коронарных больных». Клиническая медицина. 2003;81(3):47-50 [Danilov YuA, Kartashov VT, Baksheev VI. Learning of patients with coronary heart disease after operations on the coronary arteries at «School for Coronary Patients». *Klinicheskaja Meditsina = Clinical Medicine*. 2003;81(3):47-50 (In Russ.)].
- Дедов ИИ, Анциферов МБ, Галстян ГР и др. Обучение больных сахарным диабетом. Москва: Берг; 1999. С. 304 [Dedov II, Antsiferov MB, Galstyan GR, et al. *Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom* [Training patients with diabetes]. Moscow: Bereg; 1999. 304 p. (In Russ.)].
- Оганов РГ, редактор. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией: Информационно-методическое пособие для врачей. Москва; 2002. 62 с [Oganov RG, editor. *Shkola zdorov'ya dlya patsientov s arterial'noi gipertoniei: Informatsionno-metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Health school for patients with arterial hypertension: the Information-methodical manual for doctors]. Moscow; 2002. 62 p. (In Russ.)].
- Лесняк ОМ, Пухтинская ПС. Школа здоровья. В кн.: Лесняк ОМ, редактор. Остеоартрит: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 104 с [Lesnyak OM, Pukhtinskaya PS. The school of health. In: Lesnyak OM, editor. *Osteoartrit: Rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoarthritis: A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 104 p. (In Russ.)].
- Михайлова НВ, Калинина АМ, Олейников ВГ и др. Школа здоровья для пациента — важнейший фактор качества медицинской помощи. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004;(2):3-10 [Mikhailova NV, Kalinina AM, Oleinikov VG, et al. School health for the patient is the most important factor in the quality of care. *Profilaktika Zabolevanii i Ukreplenie Zdorov'ya*. 2004;(2):3-10 (In Russ.)].
- 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 guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 752 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 752 (In Russ.)].
- Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:003688.
- Warsi A, La Valley MP, Wang PS, et al. Arthritis self-management-education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2207-13. doi: 10.1002/art.11210
- Smolen JS, Alethaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 182-4 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 182-4 (In Russ.)].
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. Врач. 2007;(1):38-42 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis — modern recommendations. *Vrach*. 2007;(1):38-42 (In Russ.)].
- Niedermann K, Fransen J, Knols R, et al. Gap between short and long term effects of patient education in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Arthritis Care Res*. 2004;51(3):388-98. doi: 10.1002/art.20399

17. Hawley DJ. Psychoeducational interventions in the treatment of arthritis. *Bailliere Clin Rheumatol*. 1995;9(4):803-23. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80315-2
18. Hirano PC, Laurent DD, Lorig K. Arthritis patient education studies, 1987–1991: a review of the literature. *Patient Educ Couns*. 1994;24(1):9-54. doi: 10.1016/0738-3991(94)90024-8
19. Keefe JF, van Horn Y. Cognitive-behavioral treatment of rheumatoid arthritis pain. *Arthritis Care Res*. 1993;6(4):213-22. doi: 10.1002/art.1790060408
20. Оттева ЭН. Структурированная обучающая программа для пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):101-4 [Otteva EN. A structured training program for patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):101-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1158
21. Лыгина ЕВ, Пронькина ЕВ, Якушин СС. Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):37-43 [Lygina EV, Pronkina EV, Yakushin SS. A structured training program in patients with rheumatoid arthritis self monitoring of disease activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-37-43
22. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ. Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания. Современная ревматология. 2014;(4):25 [Orlova EV, Karateev DE. The effectiveness of teaching patients with rheumatoid arthritis at an early stage of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2014;(4):25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-25-32
23. Коршунов НИ, Большакова ЕВ, Ильичева АС. Эффективность обучающих программ для пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):19-24 [Korshunov NI, Bolshakova EV, Ilyicheva AS. The effectiveness of training programs for patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):19-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-763
24. Орлова ЕВ, Денисов ЛН, Арсеньев АО и др. Клиническая эффективность образовательной программы для больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):59-65 [Orlova EV, Denisov LN, Arsen'ev AO, et al. The clinical effectiveness of the educational program for patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):59-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1275
25. Brady TJ, Bouthaugh ML. Self-management education and support. In: Bartlett S, editor. *Clinical care in the rheumatic diseases*. 3rd ed. Atlanta: American College of Rheumatology; 2006. P. 203.
26. Большакова ЕВ, Коршунов НИ. Эффективность обучающих программ для пациентов ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2002;40(2):14 [Bol'shakova EV, Korshunov NI. Effectiveness of training programs for patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(2):14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-81

Поиск клинических предикторов легочной гипертензии у пациентов с системной склеродермией

Кляус Н.А., Симакова М.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia 2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Контакты: Наталья Андреевна Кляус; klyausn@mail.ru

Contact: Natalia Klyaus; klyausn@mail.ru

Поступила 13.03.18

Наличие легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с системной склеродермией (ССД) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Объем необходимых для обнаружения ЛГ исследований, сложность алгоритмов диагностики ЛГ для рутинного применения, невозможность использования существующих алгоритмов для всех вариантов ЛГ повышают актуальность поиска новых предикторов ЛГ у пациентов с ССД.

Цель исследования — выявить взаимосвязь структурных изменений капиллярного русла с клинико-иммунологическим субтипом ССД, активностью заболевания и вероятностью развития ЛГ.

Материал и методы. В исследование включено 57 пациентов с ССД. Оценивались активность заболевания, степень поражения кожи, тип свечения и титр антинуклеарного фактора, уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида. Всем пациентам проводились капилляроскопия ногтевого ложа, комплексная оценка функций внешнего дыхания, эхокардиографическое исследование. При обнаружении косвенных признаков ЛГ для ее верификации выполнялась катетеризация правых камер сердца.

Результаты и обсуждение. ЛГ обнаружена у 10 из 57 пациентов, включенных в исследование. Пациенты с ЛГ оказались значительно старше больных без ЛГ: 61 ± 7 и 53 ± 10 лет соответственно ($p=0,036$); между этими группами отмечались также различия в полуколичественной оценке альтераций капилляров ногтевого ложа ($p<0,05$) и по наличию признаков ремоделирования правых камер сердца ($p<0,05$). Выявлена связь кожного счета G. Rodnan с площадью правого предсердия ($r=0,506$; $p=0,019$) и диаметром легочной артерии ($r=0,482$; $p=0,027$). Показано, что дополнительным критерием, повышающим вероятность наличия ЛГ, может служить возраст пациентов старше 60 лет ($p=0,001$), а также сниженные плотность капиллярного русла ($p=0,033$) и диффузионная способность легких ($p=0,024$). При лимитированной форме ССД результат кожного счета G. Rodnan коррелировал с площадью правого предсердия ($r=0,582$; $p=0,009$), размерами правого желудочка в парастеральном ($r=0,517$; $p=0,023$) и базальном сечениях ($r=0,697$; $p=0,001$), диаметром легочной артерии ($r=0,816$; $p<0,001$).

Заключение. При лимитированной форме ССД капилляроскопия ногтевого ложа может быть использована, наряду с кожным счетом G. Rodnan, для оценки вероятности наличия ЛГ.

Ключевые слова: системная склеродермия; легочная гипертензия; капилляроскопия.

Для ссылки: Кляус НА, Симакова МА, Маслянский АЛ, Моисеева ОМ. Поиск клинических предикторов легочной гипертензии у пациентов с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):586-590.

SEARCH FOR CLINICAL PREDICTORS OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Klyaus N.A., Simakova M.A., Maslyansky A.L., Moiseeva O.M.

Pulmonary hypertension (PH) in patients with systemic sclerosis (SSc) is associated with an unfavorable prognosis. The scope of investigations necessary to detect PH, the complexity of its diagnostic algorithms for routine use, as well as the impossibility to apply the existing algorithms for all PH variants increase the relevance of searching for novel PH predictors in patients with SSc.

Objective: to reveal the relationship of capillary structural changes to the clinical and immunological subtype of SSc, disease activity, and risk for PH.

Subjects and methods. The trial enrolled 57 patients with SSc. The investigators evaluated the activity of the disease, the extent of skin lesion, the fluorescent pattern and titer of antinuclear factor, and the level of N-terminal brain natriuretic propeptide. All the patients underwent nailfold videocapillaroscopy, a comprehensive assessment of external respiratory functions, and echocardiography. When there were indirect signs of PH, right heart catheterization was performed for its verification.

Results and discussion. PH was detected in 10 of the 57 patients enrolled in the trial. The patients with PH were significantly older than those without PH (61 ± 7 and 53 ± 10 years, respectively; $p=0.036$); there were also differences between these groups in the semiquantitative assessment of nailfold capillary alterations ($p<0.05$) and in the signs of right cardiac remodeling ($p<0.05$). The Rodnan skin score was found to be related to right atrial area ($r=0.506$; $p=0.019$) and pulmonary artery diameter ($r=0.482$; $p=0.027$). It has been shown that age older than 60 years ($p=0.001$), reduced capillary bed density ($p=0.033$), and lower lung diffusing capacity ($p=0.024$) may be an additional criterion increasing the probability of PH. In localized cutaneous SSc, the Rodnan skin score correlated with right atrial area ($r=0.582$; $p=0.009$), right ventricular dimensions in parasternal ($r=0.517$; $p=0.023$) and basal ($r=0.697$; $p=0.001$) sections, and with pulmonary artery diameter ($r=0.816$; $p<0.001$).

Conclusion. In localized cutaneous SSc, nailfold capillaroscopy can be used along with the Rodnan skin score to assess PH probability.

Keywords: systemic sclerosis; pulmonary hypertension; capillaroscopy.

For reference: Klyaus NA, Simakova MA, Maslyansky AL, Moiseeva OM. Search for clinical predictors of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):586-590 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-586-590

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, одним из частых осложнений которого является легочная гипертензия (ЛГ). Существует несколько механизмов развития ЛГ у пациентов с ССД [1, 2]. ЛГ, ассоциированная с интерстициальной патологией легких, характерна для диффузной формы ССД [3]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), обусловленная пролиферативной васкулопатией сосудов малого круга кровообращения, чаще встречается у пациентов с лимитированной формой ССД. У 6% пациентов с ССД ЛГ носит посткапиллярный характер [1], что связано, в первую очередь, с вовлечением в патологический процесс левых камер сердца и развитием диастолической дисфункции левого желудочка.

ЛГ остается одной из ведущих причин смерти пациентов, страдающих ССД. Согласно данным регистра ItinerAIR, в который вошли 546 пациентов, наличие ЛАГ ассоциировано со снижением трехлетней выживаемости до 55–65% [4].

Наряду с ЛГ, феномен Рейно традиционно считается основным клиническим проявлением облитерирующей васкулопатии мелких сосудов. На сегодняшний день диагноз вторичного синдрома Рейно верифицируется с помощью капилляроскопии ногтевого ложа. Имеются данные о том, что альтерации капилляров и снижение их плотности по данным капилляроскопии сопряжены с риском развития ЛГ [5]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрирована ассоциация уменьшения плотности сосудов микроциркуляторного русла ногтевого ложа со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (ДСЛ_{CO}) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что часто сопряжено с наличием ЛГ и/или интерстициального заболевания легких в рамках ССД [6].

В патогенезе ССД важную роль играют антинуклеарные антитела (АНА), которые присутствуют у 95% пациентов [7]. В 1995 г. Европейской группой по изучению ССД был утвержден индекс активности заболевания (EScSG). При его подсчете учитываются снижение до 80% от должного и менее ДСЛ_{CO} и изменение симптомов со стороны сердца и легких. Однако только в 2002 г. определена диагностическая ценность данного индекса для клинической практики [8]. В дальнейшем его применение было подвергнуто критике в связи с неправильной оценкой пациентов с персистирующей активностью заболевания [9]. Кроме того, отсутствуют данные о наличии взаимосвязи между активностью ССД и степенью тяжести, а также механизмом развития ЛГ.

Цель настоящего исследования — выявить взаимосвязь структурных изменений капиллярного русла с клинико-иммунологическим субтипом ССД, активностью заболевания и вероятностью развития ЛГ.

Материал и методы

В одномоментное исследование включены пациенты с ССД, обследованные в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в течение 2015–2017 гг., подписавшие информированное согласие. Диагноз ССД верифицирован согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [10]. Активность заболевания оценивалась с помощью индекса EScSG, который учитывает клинико-анамнестические параметры, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену >30 мм/ч,

гипокомплементемии и изменение ДСЛ_{CO}. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) оценивалась на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400+ турбидиметрическим методом. Уровень С3- и С4-компонентов комплемента измерялся на анализаторе Abbott Architect c8000. Исследование антинуклеарного фактора (АНФ) проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции на клетках линии HEp-2 с определением титра и типа свечения. Для оценки сывороточной концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) использовали стандартные тест-системы для электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic).

Для оценки выраженности изменений кожи использовался модифицированный кожный счет G. Rodnan. Пальпаторно определялась толщина кожной складки в 17 анатомических областях тела. Оценка плотного кожного отека проводилась в баллах: 0 — отсутствие изменений, 1 — незначительное уплотнение кожи, 2 — умеренное, 3 — выраженное. Форма ССД оценивалась на основании локализации кожных изменений согласно классификации T. Medsger. Кроме того, оценивалась длительность синдрома Рейно.

Капилляроскопическое исследование ногтевого ложа II–V пальцев обеих рук выполнялось на аппарате Levenhuk DTX 90 при комнатной температуре. Оценивалась плотность капиллярных петель, паттерн, проводилась полуквантитативная оценка плотности капилляров и альтераций. Число альтераций <33% оценивали в 1 балл, от 33 до 66% — в 2 балла, >66% — в 3 балла. Число капилляров 7–8 оценивали в 1 балл, 5–6 — в 2 балла, ≤4 — в 3 балла. Паттерн оценивали как нормальный (0) при наличии сформированных, регулярно расположенных капиллярных петель нормальной формы и диаметра; как «ранний» (1) — при выявлении нескольких гомогенно расширенных капиллярных петель с сохраненным распределением и отсутствием аваскулярных зон; как «активный» (2) — в присутствии большого количества гомогенно расширенных капиллярных петель, умеренного снижения капиллярной плотности, небольшой дезорганизации структуры капилляров, микрогеморрагий; как «поздний» (3) — при наличии нерегулярно расположенных расширенных капиллярных петель со значительно сниженной капиллярной плотностью и аваскулярными зонами.

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате VIVID 7D (General Electric, США) согласно стандартному протоколу оценки правых камер сердца [11]. Исследование функций внешнего дыхания в покое выполнялось на бодиплетизмографе Master Screen (VIASYS Healthcare GmbH, Германия). При обнаружении косвенных признаков наличия ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества пульмонологов (ESC/ERS) 2015 г., пациентам проводилась катетеризация правых камер сердца термодилуционным баллонным катетером (7F Swan-Ganz catheter, Corodyn TD, B. Braun Medical Ltd., Германия).

Степень тяжести ЛГ оценивали по наличию синкопальных состояний и признаков правожелудочковой недостаточности, прогрессированию симптомов, уровню NT-proBNP, дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, а также данным ЭхоКГ (перикардальный выпот, площадь правого предсердия — ПП) и катетеризации правых камер серд-

ца (сердечный индекс, центральное венозное давление, смешанная венозная сатурация).

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), ошибки среднего (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки различий бинарных признаков использовался критерий χ^2 .

Результаты

В исследование включено 57 пациентов (9 мужчин и 48 женщин), медиана возраста в исследуемой группе составила 57 [48; 61] лет. Пациенты с верифицированной ЛГ оказались значительно старше пациентов без ЛГ (см. таблицу), что согласуется с ранее опубликованными данными, в которых пожилой возраст относится к числу факторов риска развития ЛГ при ССД [12].

Лимитированная форма ССД диагностирована в 37 (64,9%), диффузная — в 20 случаях (35,1%). Медиана длительности синдрома Рейно составила 10 [4; 17] лет. Достоверных различий длительности синдрома Рейно в группах пациентов с ЛГ и без ЛГ не выявлено (см. таблицу). ЛГ по данным катетеризации правых камер сердца верифицирована у 10 (17,5%) пациентов. Лимитированная форма ССД диагностирована у 9 (90%) пациентов с ЛГ.

Больные с ЛГ и без ЛГ не различались по индексу EScSG, модифицированному кожному счету G. Rodnan, наличию дигитальных язв, плотности капилляров ногтевого ложа и ее полуколичественной оценке, частоте выявления различных капилляроскопических паттернов, но имели различия в полуколичественной оценке альтераций и в эхокардиографических показателях (см. таблицу). В частности, пациенты с ЛГ имели более выраженные признаки ремоделирования правых камер сердца: увеличение площади ПП и правого желудочка (ПЖ) со снижением его систолической функции.

Пациенты двух групп не различались между собой по титру и типу свечения АНФ. В исследовании DETECT увеличение концентрации NT-proBNP было предиктором развития ЛГ у пациентов с ССД [13]. Мы также наблюдали более высокое содержание NT-proBNP в крови пациентов с ЛГ (см. таблицу).

При выполнении корреляционного анализа выявлена связь между кожным счетом G. Rodnan и такими эхокардиографическими параметрами, как площадь ПП ($r=0,506$; $p=0,019$) и диаметр легочной артерии ($r=0,482$; $p=0,027$). Выявлена отрицательная связь между плотностью капилляров ногтевого ложа и длительностью синдрома Рейно ($r=-0,468$; $p=0,032$). Не установлена связь плотности капилляров ногтевого ложа с индексами G. Rodnan и EScSG. Других достоверных ассоциаций между указанными признаками не отмечалось.

По данным прямой манометрии правых камер сердца, медиана среднего давления в легочной артерии составила

45 [35; 51] мм рт. ст., давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) — 11 [8; 17] мм рт. ст., сердечного индекса — 2,3 [2; 3] л/мин/м², легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) — 486,5 [305; 901] дин • сек/см², смешанной венозной сатурации 64,0 [60; 73] %. У одного пациента верифицирована комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ: ДЗЛК 17 мм рт. ст., диастолический пульмональный градиент 9 мм рт. ст. У двух пациентов выявлена изолированная посткапиллярная ЛГ: ДЗЛК 17 и 22 мм рт. ст., диастолический пульмональный градиент 6 и 0 мм рт. ст. У остальных пациентов ЛГ носила прекапиллярный характер.

Увеличение риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ЛГ ассоциировалось с более высоким кожным счетом ($p=0,011$).

Показанием для выполнения катетеризации правых камер сердца являлась скорость трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с. Мы установили, что вероятность наличия ЛГ у пациентов с ССД увеличивается с возрастом ($p=0,001$), при снижении плотности капиллярного русла ($p=0,033$) и ДСЛ_{CO} ($p=0,024$).

При диффузной форме ССД закономерно кожный счет был достоверно выше, чем при лимитированной (12 [9; 21] и 7 [4; 9] соответственно; $p=0,001$), а общая емкость легких — ниже ($86,8 \pm 19,2$ и $97,2 \pm 13,7$ соответственно; $p=0,046$). Отмечалась также тенденция к большей дилатации ПП у больных с лимитированной формой ССД по сравнению с диффузной (площадь ПП составила $18,3 \pm 5,7$ и $15,5 \pm 3,5$ соответственно; $p=0,044$).

При лимитированной форме ССД модифицированный кожный счет G. Rodnan коррелировал с такими эхокардиографическими параметрами, как площадь ПП ($r=0,582$; $p=0,009$), размеры ПЖ в парастернальном ($r=0,517$; $p=0,023$) и в базальном сечениях ($r=0,697$; $p=0,001$), диаметр легочной артерии ($r=0,816$; $p<0,001$).

При проведении такого корреляционного анализа у пациентов с диффузной формой ССД значимых взаимосвязей не установлено.

Обсуждение

Наличие ЛГ, ассоциированной с ССД, является предиктором сокращения продолжительности жизни. Раннее выявление ЛГ может благоприятно повлиять на прогноз у таких пациентов, в связи с чем предпринимаются постоянные попытки оптимизировать диагностику данного осложнения.

В исследовании PHAROS [3] было предложено выполнять катетеризацию правых камер сердца при наличии одного из следующих критериев: 1) ФЖЕЛ/ДСЛ_{CO} $\geq 1,6$; 2) ДСЛ_{CO} $< 55\%$ при ЖЕЛ $> 65\%$ и отсутствии признаков интерстициального поражения легких по данным компьютерной томографии; 3) расчетное систолическое давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст. В исследовании DETECT [13] был предложен алгоритм ранней диагностики ЛАГ у пациентов с лимитированной формой ССД с длительностью заболевания > 3 лет. Оценивалось отношение ФЖЕЛ/ДСЛ_{CO}, наличие телеангиэктазий, наличие антител к центромерам, уровень NT-proBNP и мочевого кислоты, наличие отклонения электрической оси вправо по результатам электрокардиографии, ПП предсердия и скорость трикуспидальной регургитации по данным ЭхоКГ. В целом, предлагаемый счет требует специального обследования с использованием современных методов оценки ФВД, определения уровней маркеров сердечной

недостаточности, что затрудняет его рутинное использование в практической деятельности ревматолога.

Неоднократно предпринимались попытки использовать параметры, определяемые при капилляроскопии ногтевого ложа, кожный счет G. Rodnan для стратификации риска развития ЛГ у пациентов с ССД.

Имеющиеся в литературе данные о степени поражения кожи и наличии дигитальных язв как факторов риска ЛГ достаточно противоречивы [14–16]. В настоящем исследовании пациенты с ЛГ и без ЛГ не различались между собой по модифицированному кожному счету G. Rodnan и наличию дигитальных язв, что сопоставимо с данными канадского регистра [15] и результатами исследования N. Methia и соавт. [17]. Тем не менее при проведении корреляционного анализа выявлена связь между кожным счетом G. Rodnan и такими эхокардиографическими параметрами, как площадь правого предсердия и диаметр легочной артерии, что согласуется с результатами ранее опубликованного исследования M. Zlatanovic и соавт. [18], в котором кожный счет G. Rodnan был связан со структурными изменениями сердца и, в частности, с бивентрикулярным ремоделированием.

Ранее более значимые изменения капилляров ногтевого ложа продемонстрированы при интерстициальном поражении легких и при ЛГ у больных ССД [19]. Мы не выявили различий по капилляроскопическому паттерну у пациентов с ЛГ и без нее. При проведении корреляционного анализа отмечено, что уровень достоверности различий не меняется при поправке на возраст в качестве ковариаты, что исключает его влияние на полученный результат. В нашем исследовании установлена отрицательная взаимосвязь между плотностью капилляров ногтевого ложа и длительностью синдрома Рейно, что отражает деструкцию капиллярной сети в ходе патологического процесса.

Ранее D.S. Bhakuni и соавт. [20] выявили корреляционную связь между счетом G. Rodnan и снижением плотности капиллярных петель. В настоящем исследовании при анализе всей группы взаимосвязей плотности капилляров ногтевого ложа с индексами G. Rodnan и EScSG не установлено. Однако отмечены тенденции к уменьшению плотности капиллярного русла у больных ССД

с ЛГ, а также увеличение кожного счета по G. Rodnan у больных ЛГ с риском неблагоприятного прогноза >10%.

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	ССД без ЛГ (n=47)	ССД с ЛГ (n=10)	p
Возраст, годы, M±m	53±10	61±7	0,036
Число женщин, n (%)	40 (85)	8 (80)	>0,05
Форма, n (%):			>0,05
лимитированная	28 (59,6)	9 (90,0)	
диффузная	19 (40,4)	1 (10,0)	
Длительность синдрома Рейно, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	11 [2,5; 17]	10 [6; 20]	0,534
Титр АНФ, 1/х, Me [25-й; 75-й перцентили]	1000 [320; 2560]	1000 [1000; 1000]	0,429
Тип АНФ, n (%):			>0,05
0	3 (6,4)	0	
1	10 (21,3)	1 (10,0)	
2	2 (4,3)	1 (10,0)	
3	9 (19,1)	1 (10,0)	
4	6 (12,8)	1 (10,0)	
5	17 (36,1)	6 (60,0)	
NTproBNP, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	99,40 [51,79; 203,80]	1568,50 [71,95; 3725,00]	0,015
Индекс EScSG, M±m	2,5±1,5	2,5±1,5	0,669
Модифицированный кожный счет G. Rodnan, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 13]	8 [4; 11]	0,834
Дигитальные язвы, n (%)	3 (6,4)	1 (10)	>0,05
Капилляроскопия (n=49)			
Плотность капилляров, M±m	7±1	6±2	0,117
Счет количества капилляров, n (%)			>0,05
0	4 (10,3)	1 (10,0)	
1	22 (56,4)	3 (30,0)	
2	11 (28,2)	4 (40,0)	
3	2 (5,1)	2 (20,0)	
Счет числа альтераций, n (%):			<0,05
0	0	0	
1	15 (38,5)	2 (20,0)	
2	16 (41,0)	2 (20,0)	
3	8 (20,5)	6 (60,0)	
Паттерн, n (%)			>0,05
0	4 (10,3)	0	
1	16 (41,0)	8 (80,0)	
2	8 (20,5)	0	
3	11 (28,2)	2 (20,0)	
Данные ФВД, %, M±m			
ОФВ1	98,7±19,3	96,3±10,6	0,491
ЖЕЛ	104,6±17,5	99,6±13,1	0,172
ФЖЕЛ	96,0±12,5	98,5±22,4	0,744
ОЕЛ	91,6±23,3	91,9±9,2	0,843
ДСЛ _{СО}	62,5±16,7	40,9±12,0	0,001
ФЖЕЛ/ДСЛ _{СО}	2,7±0,8	1,6±0,3	0,002
Эхокардиографические показатели, M±m:			
площадь ПП, см ²	15,6±2,8	31,8±24,7	<0,001
соотношение ПЖ/ЛЖ	0,9±0,1	1,3±0,2	<0,001
ПЖ в парастернальном сечении, мм	28,5±3,3	34,9±7,9	<0,05
TAPSE, мм	21,1±3,5	16,4±4,7	<0,05
V TR, м/с	2,5±0,3	4,2±0,8	<0,001
РСДЛА, мм рт. ст.	32,4±7,4	81,6±30,5	<0,001

Примечание. АНФ: 1 – гомогенный, 2 – цитоплазматический, 3 – гранулярный, 4 – ядрышковый, 5 – центромерный; ФВД – функции внешнего дыхания, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ПЖ/ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков, TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, V TR – скорость регургитации на трикуспидальном клапане, РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии.

Не выявлена корреляционная связь плотности капиллярного русла с титром АНФ и гемодинамическими параметрами, определяемыми с помощью катетеризации правых камер сердца. Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, показанием для направления пациентов, имеющих соответствующую симптоматику, на катетеризацию правых камер сердца служит скорость регургитации на трикуспидальном клапане $>2,8$ м/с (ESC/ERS, 2015). Если скорость трикуспидальной регургитации оказывается $<2,8$ м/с, вероятность ЛГ расценивается как низкая. Исходя из этого, мы дополнительно разделили пациентов на две группы в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации. Показано, что дополнительным критерием, повышающим вероятность наличия ЛГ, может служить возраст старше 60 лет, а также снижение плотности капиллярного русла и ДСЛ.

В нашем исследовании выявлены ассоциации клинических параметров с показателями, отражающими процессы ремоделирования миокарда. Так, у пациента с ССД, страдающего одышкой, более вероятно наличие ЛГ в случае более пожилого возраста, более выраженных изменений капилляров ногтевого ложа, сниженной капиллярной плотности, а при лимитированной форме ССД – при более высоком кожном счете G. Rodnan. Кроме того, худший прогноз со стороны ЛГ имеют пациенты с более высоким кожным счетом G. Rodnan.

Распределение пациентов, страдающих ССД и ЛГ, на группы в зависимости от типа ЛГ оказалось невозмож-

ным в силу малого объема выборки. Размер выборки пациентов с ЛГ и одномоментный характер исследования не позволили проанализировать прогностическую ценность показателей полуколичественной оценки капилляров ногтевого ложа и паттерна в отношении развития ЛГ.

Таким образом, изменения капилляров ногтевого ложа, выявляемые при капилляроскопии, и кожный счет могут использоваться ревматологами в рутинной практике для отбора больных для расширенного эхокардиографического обследования.

Заключение

Капилляроскопия ногтевого ложа не только является необходимым исследованием при установлении диагноза ССД, но может быть использована, наряду с модифицированным кожным счетом G. Rodnan при лимитированной форме ССД, для определения вероятности наличия ЛГ.

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. Конфликт интересов не заявлялся.

ЛИТЕРАТУРА

- Hachulla E, Czirjak L, editors. EULAR textbook on Systemic Sclerosis. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013.
- ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Oxford: Oxford University Press; 2015.
- Hsu VM, Chung L, Hummers LK. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug; 44(1):55-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.002
- Hachulla E, Carpentier P, Gressin V. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French Itiner AIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):304-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken488
- Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, et al. Cardiovascular outcome in systemic sclerosis. *Acta Cardiol*. 2015;70(5):554-63. doi: 10.1080/AC.70.5.3110516
- Castellvi I, Simeon-Aznar CP, Sarmiento M, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015 Feb 1;42(2):222-7. doi: 10.3899/jrheum.140276
- Kuwana M, Gabrielli A. Autoantibodies, autoimmunity. In: Hachulla E, Czirjak L, editors. EULAR textbook on Systemic Sclerosis. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013. P. 88.
- Valentini G, Medsger TA Jr, Silman AJ, et al. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Clin Exper Rheumatol*. 2003;21 Suppl 29:S1-S54.
- Hudson M, Steele R, CSRG, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:93-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.01.005
- ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Chang B, Schachna L, White B, et al. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2006;33:269-74.
- Coghlan JG, Denton CP, Grü nig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1340-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
- Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48:516-22. doi: 10.1002/art.10775
- Khimdas S, Harding S, Bonner A, et al. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res*. 2011;63:142-9. doi: 10.1002/acr.20336
- Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. 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
- Methia N, Latreche S, Ait Mokhtar O, et al. Assessment for pulmonary artery hypertension using clinical and echocardiographic in patients with systemic sclerosis. *Am J Med Sci*. 2016 Oct;352(4):343-7. doi: 10.1016/j.amjms.2016.07.007
- Zlatanovic M, Tadic M, Celic V, et al. Cardiac mechanics and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: the association that should not miss. *Rheumatol Int*. 2017 Jan;37(1):49-57. doi: 10.1007/s00296-016-3618-9
- Пенин ИН, Маслянский АЛ, Новикова АН и др. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии. *Трансляционная медицина*. 2016;3(2):54-60 [Penin IN, Maslyanskii AL, Novikova AN, et al. Features of the lesion of the microcirculatory bed with systemic scleroderma. *Translyatsionnaya Meditsina*. 2016;3(2):54-60 (In Russ.)].
- Bhakuni DS, Vasdev V, Garg MK, et al. Nailfold capillaroscopy by digital microscope in an Indian population with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Feb;15(1):95-101. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01699.x

Значение компьютерной томографии высокого разрешения в оценке эффективности ритуксимаба у пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии

Конева О.А., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Ковалева Н.В.

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

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

Контакты: Ольга Александровна Конева; alloy75@yandex.ru

Contact: Olga Koneva; alloy75@yandex.ru

Поступила 07.02.18

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) является золотым стандартом для подтверждения интерстициальных изменений в легких, однако роль данного метода для оценки эффективности терапии при системной склеродермии (ССД) до конца не определена.

Цель исследования — оценить динамику изменений легких по данным МСКТ ОГК и показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) у больных ССД с интерстициальным поражением легких (ИПЛ) на фоне активной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с достоверным диагнозом ССД, имевших признаки ИПЛ по данным МСКТ ОГК. Средний возраст пациентов составил 48 ± 2 года; соотношение мужчин и женщин — 1:6, пациентов с диффузной и лимитированной формой болезни — 1,5:1 (25 и 17); средняя длительность ССД составляла $6,6 \pm 5,9$ года. У всех пациентов на момент включения в исследование и в среднем через $29 \pm 15,3$ мес (от 9 до 70 мес) в динамике на фоне терапии исследовались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), диффузионная способность легких (ДСЛ) и выполнялась МСКТ ОГК. Клинически значимым считалось изменение показателей ФЛТ на 10% и более. За период наблюдения пациенты получали терапию ритуксимабом (РТМ) в средней суммарной дозе $2,5 \pm 1,3$ г (от 500 мг до 5 г) в сочетании с глюкокортикоидами в средней дозе $11,7 \pm 3,9$ мг в пересчете на преднизолон; 10 (24%) пациентов также получали иммуносупрессанты.

Анализ МСКТ ОГК проводился на 5 уровнях. На каждом уровне по 4-балльной системе (0—3 балла) оценивались выраженность изменений по типу «матового стекла», «медовых сот», ретикулярных изменений. Отдельно оценивалась динамика этих параметров и показателей ФЛТ у пациентов с поражением до 20% (группа А; 31%, $n=13$) и больше 20% (группа В, 69%, $n=29$) легочной ткани.

Результаты и обсуждение. Полуколичественная оценка изменений по данным МСКТ ОГК у больных ССД с ИПЛ не выявила какой-либо динамики их общего счета. По субъективной оценке рентгенолога, положительная динамика при МСКТ отмечена у 8 (19%), отрицательная — у 11 (26%), не было динамики у 23 (55%) пациентов. Нарастание ФЖЕЛ на 10% и более выявлено у 16 (38%), снижение — у 3 (7%) пациентов. Положительная динамика ДСЛ выявлена у 5 (12%) пациентов, отрицательная — у 1 (2,4%). В среднем по группе наблюдались достоверное нарастание ФЖЕЛ с $73,2 \pm 18,8$ до $82 \pm 21,8\%$ ($p=0,000031$) и стабилизация ДСЛ. Ни у одного из пациентов с положительной МСКТ-динамикой не отмечено ухудшения ФЖЕЛ. На фоне терапии в группе А положительная динамика при МСКТ выявлена у 5 (38%), а в группе В — у 3 (10%) случаев ($p=0,08$), отрицательная динамика в группе А не отмечена ни в одном случае, в группе В — наблюдалась у 11 (38%) пациентов. ФЖЕЛ клинически значимо увеличилась в группе А у 6 (46%) пациентов, в группе В — у 10 (34%), снизилась — у 1 (8%) и 2 (7%) соответственно. ФЖЕЛ была достоверно выше в группе А по сравнению с группой В как на момент включения в исследование ($88,8 \pm 18,6$ и $65,4 \pm 14,5\%$, $p=0,0002$), так и в отдаленном периоде ($103,3 \pm 15,9$ и $74,1 \pm 18,5\%$, $p=0,0009$), при этом на фоне терапии она статистически значимо увеличилась в обеих группах ($p=0,016$ и $p=0,0014$ соответственно). Медиана прироста ФЖЕЛ в группе А составила $10,2$ [4,7; 21,9] %, в группе В — $5,9$ [2,75; 14,7] % ($p>0,05$). Средний счет «матового стекла» в группе А по сравнению с группой В был достоверно ниже как на момент включения в исследование ($2,9 \pm 2,3$ и $6,6 \pm 2,7$; $p=0,01$), так и в отдаленном периоде ($1,6 \pm 1,4$ и $6,4 \pm 3,0$ соответственно, $p=0,000006$) и имел тенденцию к уменьшению на фоне терапии. Аналогичная закономерность наблюдалась и при оценке ретикулярных изменений ($4,3 \pm 2,7$ и $8,7 \pm 3,2$, $p=0,001$; $3,1 \pm 2,5$ и $8,8 \pm 2,0$ соответственно, $p=0,00000$). У больных группы В достоверно увеличился счет «медовых сот» ($p=0,047$).

Заключение. Полуколичественная оценка структурных изменений по данным МСКТ ОГК у больных ССД с ИПЛ не выявила какой-либо динамики их общего счета за достаточно продолжительный период наблюдения. В то же время в группе больных с распространенностью ИПЛ $<20\%$ достоверно снижался счет «матового стекла», а у больных при поражении $>20\%$ легочной ткани достоверно нарастал счет «медовых сот». В целом по группе на фоне активной терапии происходило нарастание ФЖЕЛ и стабилизация ДСЛ, а медиана их прироста была выше при распространенности ИПЛ $<20\%$. Эти данные позволяют рассматривать исходную площадь легочного поражения в качестве потенциального предиктора ответа на терапию у больных ССД с ИПЛ.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; мультиспиральная компьютерная томография; функциональные легочные тесты.

Для ссылки: Конева ОА, Десинова ОВ, Ананьева ЛП, Ковалева НВ. Значение компьютерной томографии высокого разрешения в оценке эффективности ритуксимаба у пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):591–599.

THE IMPORTANCE OF HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY IN EVALUATING THE EFFICACY OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Koneva O.A., Desinova O.V., Ananyeva L.P., Kovaleva N.V.

Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the chest is the gold standard for confirming interstitial changes in the lung; but the role of this technique in evaluating the efficiency of therapy for systemic sclerosis (SSc) has not been fully defined.

Objective: to assess the time course of changes in the lung according to chest MSCT findings and pulmonary function test (PFT) results in SSc patients and interstitial lung disease (ILD) during of active treatment.

Subjects and methods. The investigation enrolled 42 patients with a reliable diagnosis of SSc who had signs of ILD, confirmed by chest MSCT. The patients' mean age was 48 ± 2 years; the male-to-female ratio was 1:6; that of diffuse-to-localized SSc patients was 1.5:1 (25 and 17); the mean duration of SSc was 6.6 ± 5.9 years. Over time during therapy, forced lung capacity (FVC) and lung diffusing capacity (LDC) were studied and chest MSCT was performed in all the patients at the time of inclusion in the study and after an average of 29 ± 15.3 months (9 to 70 months). A 10% or more change in PFT results was considered to be of clinical significance. During the follow-up period, the patients were treated with rituximab (RTM) at a mean total dose of 2.5 ± 1.3 g (500 mg to 5 g) in combination with glucocorticoids at a mean dose of 11.7 ± 3.9 mg calculated with reference to prednisolone; 10 (24%) patients also received immunosuppressants.

Chest MSCT data were analyzed at 5 levels. The magnitude of changes following the pattern seen in frosted glass, honeycomb, and reticular alterations was estimated using a 4-point (0–3 points) scale at each level. The time course of changes in these parameters and PFT results was separately assessed in patients with less and more than 20% of lung tissue injury in Group A ($n=13$ (31%)) and in Group B ($n=29$ (69%)).

Results and discussion. Semiquantitative assessment of changes as evidenced by chest MSCT in SSc patients with ILD did not reveal any changes in their total scores. According to a radiologist's subjective assessment, there were positive and negative MSCT changes in 8 (19%) and 11 (26%) patients, respectively; the changes were present in 23 (55%) patients. A 10% and more increase in FVC was observed in 16 (38%) patients; its decrease was seen in 3 (7%). Positive and negative LDC changes were found in 5 (12%) and 1 (2.4%) patients, respectively. On average, the group showed a significant FVC increase from 73.2 ± 18.8 to 82 ± 21.8 l ($p=0.000031$) and LDC stabilization. None of the patients with positive MSCT changes exhibited FVC deterioration. During therapy, Groups A and B had positive MSCT changes in 5 (38%) and 3 (10%) cases, respectively ($p=0.08$); no negative changes were noted in Group A while Group B had negative changes in 11 (38%) cases. FVC increased clinically significantly in 6 (46%) patients in Group A and in 10 (34%) in Group B; this decreased in 1 (8%) and 2 (7%) patients, respectively. FVC was significantly higher in Group A than that in Group B both at the time of study inclusion (88.8 ± 18.6 and 65.4 ± 14.5 l, respectively; $p=0.0002$) and in the long-term period (103.3 ± 15.9 and 74.1 ± 18.5 l; $p=0.0009$), while during therapy this increased statistically significantly in both groups ($p=0.016$ and $p=0.0014$, respectively). In Groups A and B, the median FVC increments were 10.2 (4.7; 21.9)% and 5.9 (2.75; 14.7)% , respectively ($p>0.05$). The mean frosted glass score was significantly lower in Group A than that in Group B both at the time of study inclusion (2.9 ± 2.3 and 6.6 ± 2.7 ; $p=0.01$) and in the long-term period (1.6 ± 1.4 and 6.4 ± 3.0 , respectively; $p=0.000006$) and this tended to decrease during therapy. A similar pattern was observed with reticular alterations (4.3 ± 2.7 and 8.7 ± 3.2 ($p=0.001$) and 3.1 ± 2.5 and 8.8 ± 2.0 ($p<0.00001$), respectively). In Group B, honeycomb scores significantly increased ($p=0.047$).

Conclusion. Semiquantitative assessment of structural changes by chest MSCT in SSc patients and ILD did not reveal any changes in their total scores for a sufficiently long follow-up period. At the same time, the frosted glass scores significantly decreased in patients with an ILD area of $<20\%$, and the honeycomb scores significantly increased in those with $>20\%$ of lung tissue injury. During active therapy, the entire group displayed an increase in FVC, as well as LDC stabilization, and their median increments were higher in the patients with an ILD area of $<20\%$. These findings allow the baseline pulmonary injury area to be considered as a potential predictor for a response to therapy in SSc patients with ILD.

Keywords: systemic sclerosis; interstitial lung disease; multi-slice spiral computed tomography; pulmonary function tests.

For reference: Koneva OA, Desinova OV, Ananyeva LP, Kovaleva NV. The importance of high-resolution computed tomography in evaluating the efficacy of rituximab in patients with interstitial lung disease in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):591-599 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-591-599

Системная склеродермия (ССД) – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием васкулопатии сосудов мелкого и среднего калибра, аутоиммунными нарушениями, генерализованным прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, ведущим к их функциональной недостаточности [1]. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – частое проявление ССД, служащее одной из основных причин смерти при данной нозологии [2–4].

Для оценки легочного поражения при ССД традиционно применяются функциональные легочные тесты (ФЛТ), включая бодиплетизмографию, спирометрию и исследование диффузионной способности легких (ДСЛ), а также компьютерная томография (КТ). При бодиплетизмографии и спирометрии измеряются статические и динамические объемы, среди которых наибольшее прогностическое значение имеет форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [5, 6]. Исследование ДСЛ необходимо как для диагностики легочного поражения, так и для динамического наблюдения. Снижение ФЖЕЛ и ДСЛ ниже 70% от нормы многими авторами рассматривается в качестве предиктора тяжелого легочного фиброза [7–9]. В то же время снижение ДСЛ при ССД может быть обусловлено не только ИПЛ, но и пато-

логией микроциркуляторного русла легких. Оно является предиктором развития легочной артериальной гипертензии и может с ней ассоциироваться. К снижению ФЖЕЛ также может приводить множество причин, включая мышечное поражение. Таким образом, для адекватной диагностики и динамической оценки ИПЛ при ССД необходим комплексный подход с применением функциональных и рентгенологических методов исследования. Поскольку КТ позволяет обнаружить только структурные изменения легких, более перспективным может оказаться ее использование в сочетании с ФЛТ для получения более полного представления об изменениях в легких у пациентов с ССД.

В настоящее время «золотым стандартом» для выявления интерстициальных изменений в легких при ССД остается компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) [10, 11]. Данный диагностический метод значительно более чувствителен по сравнению с традиционно применяемой рентгенографией ОГК, особенно для выявления болезни на ранних стадиях при наличии слабо выраженных интерстициальных изменений [12, 13]. Наиболее характерными признаками, выявляемыми при КТВР у больных ССД с ранней стадией ИПЛ, являются изменения по типу «ма-

тового стекла» и ретикулярные изменения, обусловленные развитием фиброза междолькового, внутридолькового и центрилобулярного интерстиция, локализующиеся преимущественно в нижних отделах легких [14–16]. При прогрессировании заболевания изменения по типу «матового стекла» могут замещаться грубым фиброзом, приводящим к образованию тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов и кистозной перестройке легочной ткани с формированием «сотового легкого» [17]. В поздней стадии заболевания увеличивается площадь интерстициальных изменений, которые могут захватывать средние и верхние отделы легких, приводя к тотальному легочному поражению.

В течение последних 20 лет разрабатываются различные подходы к оценке динамики ИПЛ по данным КТВР у пациентов с ССД, в том числе с применением визуальных сравнительных, полуколичественных и количественных шкал, которые имеют как положительные, так и отрицательные стороны [18]. Применяя такую оценку, можно получить представление о тяжести легочного поражения и сравнить выраженность изменений у разных пациентов. Однако существующие методики довольно сложны и трудоемки. Они имеют низкий уровень внутри- и межоператорской воспроизводимости даже между экспертами-радиологами [19–21]. На сегодняшний день в клинической практике визуальные сравнительные шкалы применяются редко, а результаты их применения в клинических исследованиях для динамической оценки ИПЛ у пациентов ССД противоречивы [22, 23].

«Идеальная» шкала должна отражать распространенность, характер и прогрессирование интерстициальных изменений (фиброз, воспаление), позволяя при этом оценивать эффективность терапии. В то же время она должна быть простой в применении и обладать высокой межоператорской воспроизводимостью. В настоящее время чаще других используются три различных полуколичественных шкалы для оценки легочного фиброза [24–26]. Однако две из них, хотя и применяются при ССД, были валидированы на когортах пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, который существенно отличается от ИПЛ при ССД, протекающего более доброкачественно. Быстро прогрессирующее течение ИПЛ с ранним развитием функциональной недостаточности описано не более чем у 10–15% пациентов с ССД [27]. В остальных случаях скорость прогрессирования фиброзных изменений при ССД незначительна, в связи с чем оценить динамику структурных изменений за короткий промежуток времени затруднительно. Несмотря на то что полуколичественная шкала J.H. Warrick и соавт. [26] изначально разрабатывалась для пациентов с ССД, ее клиническое значение также остается не до конца ясным. В исследовании M. Zompatori и соавт. [28] она не позволила выделить пациентов с высоким риском прогрессирования легочного поражения.

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также проведено исследование, целью которого было сравнение трех вышеуказанных полуколичественных шкал оценки выраженности интерстициальных изменений в легких у больных ССД и динамики их значений через 1 год [29]. В анализ включено 12 больных с динамическими изменениями в легких, не вызывавшими сомнений: 6 — с улучшением и 6 — с ухудшением. В данной работе показано, что надежность изученных суммарных индексов

в определении прогрессирования пневмофиброза на протяжении 1 года у больных ССД с ИПЛ оказалась низкой. Изученные методы определения выраженности ИПЛ имели существенные ограничения в связи с возможностью значительной межоператорской ошибки. Таким образом, остается актуальным выбор метода, позволяющего объективно оценить динамику ИПЛ у больных ССД.

Достаточно удобный и быстрый способ оценки распространенности легочного поражения был предложен N.S. Goh и соавт. [30]. Он позволяет выделить распространенный (extensive disease; >20%) и ограниченный (limited disease; <20%) варианты легочного поражения. Оказалось, что выделение указанных вариантов имеет прогностическое значение. Авторы продемонстрировали, что выживаемость пациентов с ИПЛ >20% на момент первого обследования достоверно ниже, чем при менее распространенном легочном поражении. Наличие распространенного ИПЛ на момент первого обследования ассоциируется с 3-кратным повышением риска ухудшения и у пациентов с ССД [31]. В связи с этим представляет интерес анализ функциональных и структурных изменений в динамике у пациентов с разной распространенностью легочного процесса.

В упомянутом выше исследовании N.S. Goh и соавт. [30] помимо подсчета общей распространенности легочного поражения использовалась полуколичественная шкала, позволяющая оценить распространенность отдельных признаков ИПЛ, а именно: «матового стекла», ретикулярных изменений и «сотового легкого». С нашей точки зрения, использованный авторами подход может позволить не только более адекватно оценить динамику структурных изменений легких, но и проанализировать вклад каждого из указанных признаков в развитие функциональных нарушений.

Цель исследования — оценить динамику легочных изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК и показателей ФЛТ у больных ССД с ИПЛ на фоне активной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 42 пациента с достоверным диагнозом ССД по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [32] и наличием ИПЛ, подтвержденного данными МСКТ. Средний возраст пациентов составил $48,0 \pm 2,0$ года; соотношение мужчин и женщин — 1:6, числа больных с диффузной и лимитированной формой болезни — 1,5:1 (25 и 17). Длительность ССД на момент включения в исследование (от появления первых симптомов болезни, не считая феномена Рейно, — «первого не-Рейно синдрома») составляла в среднем $6,6 \pm 5,9$ года, длительность проспективного наблюдения — $29 \pm 15,3$ мес. Всем пациентам при включении в исследование и на момент последнего осмотра выполнялась МСКТ ОГК, а также исследовались ФЖЕЛ и ДСЛ. За период наблюдения пациенты получали комплексную терапию глюкокортикоидами в средней суточной дозе $11,7 \pm 3,9$ мг (в пересчете на преднизолон), а также ритуксимабом (РТМ) в средней суммарной дозе $2,5 \pm 1,3$ г (от 500 мг до 5 г). Десять (24%) пациентов одновременно получали иммуносупрессанты (5 — циклофосфамид, 5 — микофенолата мофетил). Оценка эффективности тера-

пии проведена врачом при последнем осмотре по следующей градации: нет эффекта, удовлетворительный эффект, хороший эффект, отличный эффект.

МСКТ выполнялась на мультиспиральном компьютерном томографе GE LightSpeed Pro 32, с толщиной среза 5 мм, реконструкцией изображения 1,25 мм. Экспертная оценка парных сканограмм проведена врачом-рентгенологом (Н.В. Ковалева).

Анализ парных изображений МСКТ ОГК проводился с использованием полуколичественного метода N.S. Goh и соавт. [30], который применялся и в других исследованиях [33]. Оценка проводилась на 5 уровнях: выход крупных сосудов, бифуркация трахеи, слияние легочных вен, середина расстояния между 3-м и 5-м уровнями, сразу над правым куполом диафрагмы. На каждом уровне по 4-балльной системе (0–3 балла) оценивали выраженность рентгенологических признаков: «матового стекла», ретикулярных изменений и изменений по типу сотового легкого («медовых сот»). Посредством суммирования баллов на каждом уровне был получен счет «матового стекла», ретикулярных изменений и «медовых сот» (максимум по 15 баллов справа и слева). Общий КТ-счет был получен в результате суммирования баллов по трем указанным выше признакам (максимум 90).

Кроме того, после изучения и анализа реконструкции изображений рентгенологом давалось субъективное заключение по общей картине изменений следующим образом: «улучшение», «ухудшение» и «состояние без существенных изменений».

Для определения общей распространенности ИПЛ суммировались соответствующие показатели (с точностью до 5%) на каждом из пяти указанных уровней справа и слева и выводилось среднее значение. В зависимости от полученного результата больные были разделены на две группы [30]. В первой (А) распространенность изменений не превышала 20% (n=13), во второй (В) она была >20% (n=29).

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на аппарате MasterScreen PFT (VIASYS Healthcare GmbH, Германия). ДСЛ измерялась методом одиночного вдоха. Параметры ФЛТ были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента. Клинически значимыми считались изменения исходных показателей ФЖЕЛ и ДСЛ на 10% и более [34–36]. Активность ССД определялась по индексу активности [37], заболевание считалось активным при индексе ≥ 3 баллов. Иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор (АНФ) определялся методом непрямой иммунофлюоресценции на НЕР-2 (норма

<1/160), ССД-специфические аутоантитела (антитела к топоизомеразе 1, норма 0–25 ЕД/мл; антицентромерные антитела, норма 0–10 ЕД/мл) – иммуноферментным методом, С-реактивный белок (СРБ) – с помощью нефелометрии (норма 0–5 мг/л).

Статистика. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента, при распределении изучаемого параметра, отличном от нормального, – U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов на момент включения в исследование. У всех пациентов имелась высокая иммунологическая активность, все были позитивны по АНФ. Особенностью группы была высокая частота позитивности по анти топоизомеразным антителам (81%). Их концентрация составила в среднем 167 ± 60 ед/мл (при верхней границе нормы 25 ед/мл). Лабораторные показатели воспалительной активности были умеренно повышены: медиана СРБ – 9 [2,5; 5,9] мг/мл, среднее значение СОЭ (по Панченкову) – 22 ± 15 мм/ч. Согласно индексу активности, у 8 (43%) пациентов заболевание расценивалось как активное. Легочное поражение занимало ведущее место в клинической картине ССД. У большинства пациентов (69%) ИПЛ носило распространенный характер и захватывало >20%. Общий счет интерстициальных изменений в среднем по группе составил $14,4 \pm 7,8$ балла (табл. 1). ФЖЕЛ была снижена умеренно в отличие от ДСЛ, дефицит которой практически достигал тяжелой степени ($42,6 \pm 15,7\%$). Распространенность интерстициальных изменений по данным МСКТ обратно коррелировала как с ФЖЕЛ ($r = -0,569$; $p < 0,05$), так и с ДСЛ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), что может быть обусловлено снижением легочной функции при нарастании фиброзных изменений в паренхиме легких.

На момент включения в исследование по данным МСКТ у всех пациентов имелись основные признаки ИПЛ в разных сочетаниях. Чаще всего выявлялись ретикулярные изменения, несколько реже встречались изменения по типу «матового стекла». Выраженность изменений по типу сотового легкого в среднем по группе была незначительной (счет «медовых сот» – $1,9 \pm 2,0$ балла), свидетельствуя о том, что необратимые фиброзные изменения со структурной перестройкой легочной ткани занимали скромное место в общей картине поражения (см. табл. 1).

Таблица 1 Динамика изменений по данным МСКТ и показателей ФЛТ на фоне терапии, $M \pm \sigma$

Параметры	Вся группа (n=42)			Группа А (n=13)			Группа В (n=29)		
	исходно	в конце наблюдения	p	исходно	в конце наблюдения	p	исходно	в конце наблюдения	p
Общий счет	14,4±7,8	14,1±8,1	0,7	7,3±4,5	4,7±3,5	0,03	19±7	18,8±6,2	0,56
Счет «матового стекла»	5,1±3,3	4,95±3,3	0,6	2,9±2,3	1,6±1,4	0,04	6,6±2,7	6,4±3,0	>0,05
Счет ретикулярных изменений	7,4±3,7	7,0±3,4	0,4	4,3±2,7	3,1±2,5	0,07	8,7±3,2	8,8±2,0	>0,05
Счет «медовых сот»	2,0±1,9	2,3±2,1	0,048				2,7±1,96	3±2,2	0,047
ФЖЕЛ, % от должных значений	73,2±18,8	82,0±21,8	0,0003	88,8±18,6	103,3±15,9	0,016	65,4±14,5	74,1±18,5	0,001
ДСЛ, % от должных значений	42,6±15,7	44,7±14,6	0,2	58,4±16,4	59,3±15,2	0,8	36,3±10,1	38,9±9,7	0,12

Общий счет структурных изменений за время наблюдения не изменился. При анализе отдельных рентгенологических признаков отмечено достоверное, но весьма незначительное увеличение счета «медовых сот» ($p=0,048$). Таким образом, в целом существенного «количественного» нарастания фиброзирующего процесса в легких за период наблюдения не произошло. По субъективной оценке рентгенолога, общая положительная динамика выявлена у 8 (19%), отрицательная — у 11 (26%) и отсутствие какой-либо динамики — у 23 (55%) пациентов, т. е. у 81% больных прогрессирования заболевания не было.

При сопоставлении изменений по данным МСКТ с динамикой ФЛТ в целом по группе отмечены достоверное нарастание ФЖЕЛ ($p=0,00031$) и стабилизация ДСЛ, что подтверждает улучшение легочной функции после лечения на фоне в целом стабильной картины фиброза легких. У 16 (38%) больных показатели ФЖЕЛ клинически значимо выросли, у 3 (7%) — снизились. Положительная динамика ДСЛ выявлялась значительно реже — у 5 (12%) пациентов, отрицательная — у 1 (2,4%). Ни у одного из пациентов с положительной динамикой по МСКТ не отмечено ухудшения показателей ФЖЕЛ. Среди пациентов с отрицательной динамикой структурных изменений в двух случаях отмечалось клинически значимое снижение, в четырех — клинически значимое нарастание ФЖЕЛ, в остальных — динамика ФЖЕЛ отсутствовала. ДСЛ значимо не менялась у пациентов как с положительной, так и с отрицательной динамикой по данным МСКТ.

Для оценки клинического значения различных рентгенологических признаков был проведен корреляционный анализ общего счета каждого из них с данными ФЛТ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, и ФЖЕЛ, и ДСЛ обратно коррелировали с общим счетом каждого из анализируемых МСКТ-признаков. При этом сила корреляционной связи была приблизительно одинаковой для «матового стекла», ретикулярных изменений и изменений по типу «медовых сот». Полученные данные свидетельствуют о том, что на выраженность функциональных нарушений в большей степени влияет не вариант интерстициальных изменений, а их распространенность.

Согласно общей оценке эффективности терапии врачом, эффект отсутствовал только в двух случаях (4,8%). Удовлетворительный эффект отмечен у 14 (33,3%), хороший — у 12 (28,6%), отличный — у 14 (33,3%) пациентов. Совпадение общей оценки эффективности терапии врачом с динамикой ФЖЕЛ выявлено в 28 случаях (66,7%). Только у двух пациентов (4,8%) с клинически значимым снижением показателей ФЖЕЛ в целом эффект терапии оценивался врачом как положительный. У 12 (28,6%) пациентов с положительной оценкой результатов терапии врачом динамика ФЖЕЛ отсутствовала. В то же время общая оценка эффективности терапии врачом совпадала с динамикой структурных изменений легких только в 10 случаях (24%). У 9 (21%) из 11 пациентов с отрицательной динамикой по данным МСКТ врачами отмечено наличие эффекта на фоне терапии. При отсутствии КТ-динамики врачи по-разному оценивали эффективность лечения.

Динамика структурных изменений и показателей функциональных легочных тестов на фоне терапии в группах с различной распространенностью ИПЛ. Частота выявления признака «матовое стекло» и ретикулярных изменений в группах больных с разной распространенностью ИПЛ практически не различалась. В группе с поражением >20% легочной ткани изменения по типу «сотового легкого» обнаруживались у большинства пациентов, в то время как у пациентов с менее распространенным легочным поражением — только в одном случае (табл. 3). Следует отметить, что в группе В длительность болезни была в среднем на 3 года больше по сравнению с группой А ($7,8 \pm 6,3$ и $4,1 \pm 3,8$ года соответственно; $p=0,06$). В отличие от признака «матовое стекло» и ретикулярных изменений, счет «медовых сот» достоверно коррелировал с длительностью болезни ($r=0,4$; $p<0,05$). В свою очередь, длительность ССД также коррелировала с распространенностью ИПЛ ($r=0,34$; $p<0,05$).

Счет «матового стекла» и ретикулярных изменений в группе А по сравнению с группой В был достоверно ниже как на момент включения в исследование, так и в конце наблюдения. В группе А отмечалось достоверное уменьшение счета «матового стекла», в то время как в группе В достоверно увеличился счет «сотового легкого».

На фоне терапии в группе А положительная динамика структурных изменений выявлена у 5 (38%) больных, в группе В — только у 3 (10%; $p=0,01$), при этом отрицательная динамика в группе А не отмечена ни в одном случае, а в группе В наблюдалась у 11 (38%) пациентов. Сходные изменения в группах обнаружены и при оценке функции легких. Так, в группе А ФЖЕЛ клинически значимо увеличилась у 6 (46%) больных, в группе В — у 10 (34%), а снизилась — у 1 (8%) и 2 (7%) соответственно. ДСЛ значимо не изменилась у пациентов обеих групп.

Таблица 2 Корреляционный анализ общего счета рентгенологических признаков с данными ФЛТ в динамике

Признак	ФЖЕЛ	ДСЛ
«Матовое стекло»:		
исходно	-0,45	-0,49
в конце наблюдения	-0,62	-0,57
Ретикулярные изменения:		
исходно	-0,46	-0,58
в конце наблюдения	-0,64	-0,62
«Сотовое легкое»:		
исходно	-0,44	-0,46
в конце наблюдения	-0,5	-0,6

Примечание. Во всех случаях $p<0,05$.

Таблица 3 Частота выявления структурных признаков ИПЛ до и после лечения в группах с разной распространенностью поражения легочной паренхимы, n (%)

Признак	Исходно		p	В конце наблюдения		p
	группа А	группа В		группа А	группа В	
«Матовое стекло»	12 (92)	28 (97)	>0,05	9 (69)	29 (100)	0,052
Ретикулярные изменения	11 (85)	29 (100)	>0,05	10 (77)	29 (100)	0,073
«Медовые соты»	1 (8)	23 (79)	<0,01	1 (8)	24 (83)	0,08

ФЖЕЛ и ДСЛ были достоверно выше в группе А по сравнению с группой В, как на момент включения в исследование, так и в конце наблюдения, при этом в обеих группах отмечены статистически значимое увеличение ФЖЕЛ и стабилизация ДСЛ (см. табл. 1). Медиана прироста ФЖЕЛ в группе А была несколько выше, чем в группе В (соответственно 10,2 [4,7; 21,9] и 5,9 [2,75; 14,7] %), однако эти различия недостоверны.

Обсуждение

ИПЛ — одно из ведущих висцеральных проявлений ССД, прогноз которого во многом зависит от раннего назначения адекватной терапии [38, 39]. МСКТ ОГК позволяет диагностировать легочное поражение на самых ранних этапах его развития. Высокая чувствительность данного метода делает его крайне привлекательным в качестве потенциального инструмента для оценки эффективности проводимой терапии как в рутинной клинической практике, так и, особенно, в клинических испытаниях. Однако в настоящее время не существует общепринятого метода оценки структурных изменений при ИПЛ. Пока не ясно, как следует оценивать прогрессирование интерстициального процесса в легких. В клинической практике наиболее применимы методики визуальной полуколичественной оценки рентгенологом по определенным схемам парных КТ-срезов, позволяющие охарактеризовать выраженность изменений в различных областях легких. Компьютерные программы подсчета площади легочного поражения, основанные на измерении плотности легочной ткани, более объективны и точны. По-видимому, в будущем они смогут вытеснить визуальные полуколичественные методики, однако в настоящее время они не стандартизованы и не валидированы [40]. Пока вопрос об объективной оценке динамики ИПЛ остается актуальным и в значительной степени дискуссионным.

До настоящего времени клиническое значение различных рентгенологических симптомов изучено недостаточно. Изменения по типу «матового стекла» ранее расценивались как признаки активного альвеолита, а ретикулярные изменения большинством авторов рассматривались как один из признаков «мягкого», но необратимого фиброза. Однако при изучении морфологической картины легких на ранней стадии поражения оказалось, что, помимо скоплений воспалительных клеток, инфильтрирующих интерстиций и альвеолярные пространства, имеется и фиброз альвеолярных стенок, т. е. воспаление трудно отделить от фиброзирующего процесса [41]. В то же время имеются данные о возможности обратного развития ретикулярных изменений под влиянием лечения [23]. В нашей группе пациентов на фоне терапии отмечено достоверное уменьшение как счета «матового стекла», так и счета ретикулярных изменений, что свидетельствует о потенциальной обратимости указанных проявлений.

Если прогностическое значение таких признаков, как «матовое стекло» и ретикулярные изменения, обсуждается, то «сотовое легкое» большинством исследователей расценивается как необратимые изменения и относится к важным предикторам неблагоприятного течения фиброзирующего легочного процесса.

В 2010 г. бразильские ученые изучали динамику результатов ФЛТ у 35 пациентов с ССД. Оказалось, при наличии «сотового легкого» ФЖЕЛ и ДСЛ через 5 лет стали достоверно ниже, чем при его отсутствии, из чего авторы

делают вывод, что такие изменения имеют ключевое значение для прогнозирования ухудшения легочной функции [42]. В 2012 г. М. de Santis и соавт. [43] изучали факторы риска неблагоприятного течения ИПЛ у 110 пациентов с ССД. Прогрессирование ИПЛ оценивалось по данным ФЛТ и МСКТ через 12 мес. Анализировалась 36-месячная выживаемость. Оказалось, что распространенность изменений по типу «медовых сот» была единственным независимым фактором риска смертности, обусловленной легочным поражением, а их наличие, наряду с эозинофилией, нарушением соотношения CD4/CD8 и положительной микробиологической культурой в промывных водах бронхоальвеолярного лаважа, ассоциировалось с прогрессированием ИПЛ [43]. В 2014 г. опубликован систематический обзор, посвященный анализу предикторов смертности и прогрессирования ИПЛ, ассоциированного с ССД. В анализ включено 27 исследований с общим числом пациентов 1616. Данная работа также подтвердила роль изменений по типу «медовых сот» в качестве предиктора смертности и прогрессирования ИПЛ [44]. Следует отметить, что распространенность изменений по типу «медовых сот» у пациентов нашей группы была незначительной, данный признак у большинства из них выявлялся только на 4-м и 5-м уровнях оценки и достиг максимального значения в 3 балла всего у трех пациентов. В то же время у большинства больных на фоне терапии отмечена отчетливая положительная динамика ФЖЕЛ и стабилизация по данным КТ ОГК. Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что отсутствие изменений по типу «медовых сот» ассоциируется с лучшим прогнозом и более благоприятным результатом лечения.

Учитывая относительно медленное прогрессирование ИПЛ у большинства пациентов с ССД, для лучшего понимания возможностей той или иной методики КТ-оценки по выявлению клинически значимых изменений выраженности ИПЛ в исследуемую когорту должны быть включены пациенты с отчетливо прогрессирующим течением легочного процесса. Это также может способствовать выявлению факторов риска неблагоприятного течения ИПЛ и определению показаний для раннего назначения активной терапии [45].

В нашу группу были включены пациенты с достаточным обширным легочным поражением, приведшим к развитию функциональной недостаточности в виде снижения ДСЛ тяжелой степени и начальной степени снижения легочных объемов. Выраженность изменений показателей ФЛТ [6, 31, 46], распространенное легочное поражение на момент включения в исследование у большинства пациентов [30, 31, 44, 46] наряду с высоким уровнем антитопоизомеразных антител [47] и наличием воспалительной активности [48] указывали на высокий риск дальнейшего прогрессирования легочного процесса, что требовало назначения активной терапии. Учитывая накопленный международный клинический опыт, в том числе данные многоцентровых исследований, а также собственные результаты, подтверждающие отчетливое положительное влияние анти-В-клеточной терапии на кожный и легочный фиброз [49–56], помимо традиционной терапии пациентам нашей группы было проведено лечение РТМ.

С учетом вышеперечисленных факторов можно было прогнозировать вероятность отчетливых динамических изменений, необходимых для визуальной оценки парных сканогамм. Однако даже в специально подобранной ко-

горт пациентов использование полуколичественной шкалы для динамической оценки оказалось малоинформативным. В итоге субъективный взгляд рентгенолога оказался более чувствительным, «уловив» изменения, которые не нашли отражения при формализованном подсчете баллов.

Несмотря на то что частота выявления ИПЛ по данным КТВР у пациентов с ССД составляет от 60 до 91% [57–59], только у части больных отмечается прогрессирующее течение легочного процесса с ухудшением дыхательной функции [6, 60]. В связи с этим необходимо идентифицировать факторы, позволяющие оценивать прогноз ИПЛ и определять подходы к терапии.

Следует отметить, что сила корреляционной связи показателей ФЛТ с различными структурными признаками была приблизительно одинаковой для «матового стекла», ретикулярных изменений и «медовых сот». Полученные данные позволяют предположить, что на выраженность функциональных нарушений в большей степени влияет не определенный вариант интерстициальных изменений, а их распространенность.

При ССД многими исследователями подтверждена высокая прогностическая ценность подсчета распространенности легочного поражения. В 2008 г. N. Goh и соавт. [30] продемонстрировали, что выживаемость пациентов с распространенностью ИПЛ >20% на момент первого обследования достоверно ниже, чем при менее распространенном легочном поражении. При дальнейшем анализе оказалось, что распространенность ИПЛ >20% по КТВР ассоциируется с трехкратным повышением риска ухудшения и смертности у больных ССД с ИПЛ [31].

В нашей группе динамика структурных изменений и показателей ФЛТ на фоне терапии также отчетливо коррелировала с распространенностью легочного поражения. В группе, где она не превышала 20%, прирост ФЖЕЛ достиг клинически значимого уровня, тогда как при больших ее значениях он составил в среднем лишь 5,9%. Кроме того, было показано, что только при поражении <20% легочной ткани отмечалось существенное уменьшение общего счета структурных изменений, а также счета «матового стекла» и ретикулярных изменений. При этом в группе А положительная динамика по данным МСКТ наблюдалась у достоверно большего числа пациентов (38%) по сравнению с группой В (10%; $p=0,01$). Эти данные позволяют рассматривать исходную площадь легочного поражения в качестве потенциального предиктора ответа на терапию у больных ССД с ИПЛ. Таким образом, наш опыт раздельной оценки структурных и функциональных нарушений также продемонстрировал важность определения распространенности ИПЛ у пациентов с ССД.

Несмотря на то что значение КТВР для подтверждения наличия ИПЛ у пациентов с ССД не вызывает сомнений, имеется лишь ограниченное число работ, посвященных оценке клинической роли этого метода в динамиче-

ском обследовании таких больных [31, 61]. В исследовании О. Моог и соавт. [31] было продемонстрировано, что динамика и КТ-изменений, и показателей ФЛТ может давать прогностическую информацию у пациентов ССД с ИПЛ. Однако в клинической практике для динамического наблюдения более применимы ФЛТ. В первую очередь, это обусловлено высокой дозой радиации и потенциальным риском развития онкологических заболеваний при проведении повторных КТ-исследований [62–64]. ФЛТ являются более доступными, хорошо воспроизводимыми и менее дорогими, по сравнению с КТВР, методами обследования легких [65]. Важно, что, по данным нашего исследования, ни у одного из пациентов с положительной динамикой по результатам МСКТ не отмечено ухудшения ФЖЕЛ. Также необходимо отметить, что совпадение общей оценки эффективности терапии врачом с динамикой ФЖЕЛ отмечено в 66,7% случаев, тогда как с динамикой КТ-картин легких, по визуальной оценке рентгенолога, — в 24% случаев, а применение полуколичественной оценки, в частности, у пациентов с распространенностью легочного процесса >20%, вообще не позволило оценить динамику. В то же время ФЖЕЛ эффективно отражала динамику функциональных нарушений при различной распространенности легочного процесса, что дало возможность более адекватно оценить эффект терапии.

Заключение

Полуколичественная оценка по данным МСКТ ОГК у больных ССД с ИПЛ не выявила какой-либо динамики общего счета структурных изменений за достаточно продолжительный период наблюдения. В то же время в группе больных с распространенностью легочного фиброзирующего процесса <20% достоверно снижался счет «матового стекла», а у больных с распространенностью легочного фиброзирующего процесса >20% достоверно нарастал счет сотового легкого. В целом по группе на фоне активной терапии происходили нарастание ФЖЕЛ и стабилизация ДСЛ, а медиана прироста этих показателей была выше при распространенности ИПЛ <20%. Эти данные позволяют рассматривать исходную площадь легочного поражения в качестве потенциального предиктора ответа на терапию у больных ССД с ИПЛ.

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

- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557–67. doi: 10.1172/JCI31139
- Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43:329–43. doi: 10.1016/j.lpm.2014.08.002
- Capelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411–9. doi: 10.1183/16000617.00002915
- Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis. 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809–15. doi: 10.1136/ard.2009.114264

6. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP, Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):598-602.
7. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1788-92. doi: 10.1136/ard.2010.144360
8. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: Results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):592-600. doi: 10.1002/art.20787
9. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):71-5. doi: 10.1093/rheumatology/keg033
10. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1076-82. doi: 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.1076
11. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax.* 1992;47:738-42. doi: 10.1136/thx.47.9.738
12. Pignone A, Matucci-Cerinic M, Lombardi A, et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin Rheumatol.* 1992;11:465-72. doi: 10.1007/BF02283100
13. Sergiacomi G, De Nardo D, Carpia A, et al. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *In Vivo.* 2004;18:229-35.
14. Chan TY, Hansell DM, Rubens MB, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological differences on computed tomographic scans. *Thorax.* 1997;52:265-70. doi: 10.1136/thx.52.3.265
15. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:40-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep109
16. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232:560-7. doi: 10.1148/radiol.2322031223
17. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1789-801.
18. Assayag D, Kadury S, Hudson M, et al. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology.* 2012;51:003. doi: 10.4172/2161-1149. S1-003
19. Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014;69(3):216-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203843
20. Watahani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013;266(3):936-44. doi: 10.1148/radiol.12112516
21. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(4):1032-9. doi: 10.2214/AJR.07.3177
22. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology.* 2010;49:271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
23. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PG, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
24. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9. doi: 10.1164/rccm.2111053
25. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(4):977-83. doi: 10.2214/ajr.169.4.9308447
26. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991;18(10):1520-8.
27. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger T. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
28. Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *Radiol Med.* 2013;118:1360-72. doi: 10.1007/s11547-013-0934-1
29. Лесняк ВН, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. Пульмонология. 2017;27(1):41-50 [Lesnyak VN, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2017;27(1):41-50 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869_0189_2017_27_1_41_50.
30. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
31. Moore O, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis – related interstitial lung disease. *Rheumatology.* 2013;52:155-60. doi: 10.1093/rheumatology/kes289
32. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098
33. Fischer A, Swigris JJ, Bolster MB, et al. Pulmonary hypertension and interstitial lung disease within PHAROS: impact of extent of fibrosis and pulmonary physiology on cardiac haemodynamic parameters. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32 Suppl. 86:109-14.
34. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relations to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1229-36.
35. Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol.* 1999;18(6):455-61. doi: 10.1007/s100670050138
36. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000;132(12):947-54. doi: 10.7326/0003-4819-132-12-200006200-00004
37. Valentini G, Della Rossa A, Bombardier S, et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
38. Nichtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010;103:109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174
39. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. High dose immunoablation and autologous hematopoietic stem cell transplantation versus monthly intravenous pulse therapy cyclophosphamide in severe systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64:4167.

40. Ariani A, Silva M, Seletti V, et al. Quantitative chest computed tomography is associated with two prediction models of mortality in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56:922-7. doi: 10.1093/rheumatology/kew480
41. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):706-13. doi: 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.706
42. Lopes AJ, Capone D, Mogami R. Systemic sclerosis-associated interstitial pneumonia: evaluation of pulmonary function over five-year period. *J Bras Pneumol*. 2011 Mar-Apr;37(2):144-51. doi: 10.1590/S1806-37132011000200003
43. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J*. 2012 Jan;6(1):9-17. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00228.x
44. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease. Systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422-36. doi: 10.1378/chest.13-2626
45. Khanna D, Brown KK, Klements PJ, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung diseases – proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2 Suppl 58):55-62.
46. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467
47. Diot E, Giraudeau B, Diot P, et al. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? *Chest*. 1999 Sep;116(3):715-20. doi: 10.1378/chest.116.3.715
48. Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1375-80. doi: 10.1002/acr.21968
49. McQueen FM, Solanki K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):757-67. doi: 10.1093/rheumatology/keu463
50. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):17-22.
51. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):54. doi: 10.1186/ar2965
52. Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463
53. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol*. 2013;40(1):52-7. doi: 10.3899/jrheum.120778
54. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
55. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-9. doi: 10.1111/resp.12214
56. Ананьева ЛП, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):514-23 [Ananyeva LP, Desinova OV, Koneva OA, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):514-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1542.
57. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176:755-9. doi: 10.1148/radiology.176.3.2389033
58. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;188:499-506. doi: 10.1148/radiology.188.2.8327704
59. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2007;134:358-67. doi: 10.1378/chest.07-2444
60. Овсянникова ОБ. Клинико-инструментальная характеристика интерстициального поражения легких при системной склеродермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2017. С. 10-5 [Ovsyannikova OB. *Kliniko-instrumental'naya kharakteristika interstitsial'nogo porazheniya legkikh pri sistemoi sklerodermii* [Clinical and instrumental characteristics of interstitial lung lesions in systemic scleroderma]: Author's abstract. dis. ... cand. med. science. Moscow; 2017. P. 10-5 (In Russ.)].
61. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2008;47 Suppl. 5:59-61. doi: 10.1093/rheumatology/ken271
62. Van der Bruggen-Bogaarts BAHA, Broerse JJ, Lammers JWJ, et al. Radiation exposure in standard and high-resolution chest CT scans. *Chest*. 1995;107:113-5. doi: 10.1378/chest.107.1.113
63. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84. doi: 10.1056/NEJMr072149
64. Mayo JR. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging*. 2009;24:252-9. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181c227b2
65. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology*. 2008;47 Suppl. 5:65-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken313

Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом

Фейсханова Л.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia 49, Butlerov St., Kazan 420012

Контакты: Люция Исхаковна Фейсханова; ljuts@rambler.ru

Contact: Lucia Feiskhanova; ljuts@rambler.ru

Поступила 11.09.18

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением не только суставов, но и внутренних органов, в том числе сердца. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА в 1,5 раза выше, чем в общей популяции. В связи с этим лечение должно быть направлено не только на суставную патологию, но и на предотвращение фатальных нарушений деятельности сердца. Ритуксимаб (РТМ) — генно-инженерный биологический препарат, зарекомендовавший себя как высокоэффективное средство в лечении различных заболеваний, в том числе РА.

Цель исследования — изучение влияния РТМ на электрофизиологические параметры сердечной деятельности у пациентов с РА.

Материал и методы. Обследовано 83 пациента с серопозитивным РА, из которых 21 получал РТМ в дозе 1000 мг по схеме в течение 6–12 мес и метотрексат до 25 мг в неделю внутрь (1-я группа), а 62 — метотрексат внутрь в дозе до 25 мг в неделю не менее 12 мес (2-я группа). Помимо стандартных диагностических методов, проводилась электрокардиография с вычислением дисперсии интервала $Q-T$ и векторкардиография с определением площади петель P , QRS и T , а также МВ-вектора, МВ-азимута, МВ-подъема.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе дисперсия интервала $Q-T$ оказалась ниже, чем во 2-й ($p < 0,05$). Также обнаружена корреляция между СОЭ и площадью петли T ($r = 0,633$; $p < 0,05$).

Заключение. При использовании РТМ менее выражены нарушения реполяризации миокарда желудочков, которые являются маркером электрофизиологического ремоделирования сердца и находятся во взаимосвязи с активностью заболевания.

Ключевые слова: ритуксимаб; ревматоидный артрит; дисперсия интервала $Q-T$; векторкардиография.

Для ссылки: Фейсханова Л.И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):600–602.

EFFECT OF RITUXIMAB ON CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Feiskhanova L.I.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by damage not only to the joints, but also to the viscera, including the heart. The cardiovascular risk in patients with RA is 1.5 times higher than that in the general population. In this connection, the treatment should be aimed not only at joint diseases, but should also prevent fatal heart failure. Rituximab (RTM) is a biological drug that has proven to be highly effective in treating different diseases, including RA.

Objective: to investigate the effect of RTM on cardiac electrophysiological parameters in patients with RA.

Subjects and methods. Examinations were made in 83 patients with seropositive RA, of whom 21 patients received RTM at a dose of 1000 mg according to the scheme for 6–12 months and oral methotrexate at a dose of up to 25 mg weekly (Group 1) and 62 took oral methotrexate at a dose of up to 25 mg weekly for at least 12 months (Group 2). In addition to standard diagnostic methods, the investigators performed electrocardiography to calculate $Q-T$ dispersion and vectorcardiography to determine the loop areas of P , QRS and T , as well as MV vector, MV azimuth, MV elevation.

Results and discussion. In Group 1, $Q-T$ dispersion was lower than that in Group 2 ($p < 0.05$). There was also a correlation between ESR and T loop area ($r = 0.633$; $p < 0.05$).

Conclusion. When RTM is used, ventricular myocardial repolarization disorders that are a marker of cardiac electrophysiological remodeling and are related to the activity of the disease are less pronounced.

Keywords: rituximab; rheumatoid arthritis; $Q-T$ dispersion; vectorcardiography.

For reference: Feiskhanova LI. Effect of rituximab on cardiac electrophysiological parameters in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):600–602 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-600-602

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением не только суставов, но других органов, в том числе сердца. Известно, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [1]. Без должного лечения это заболевание способно привести к инвалидизации пациента и сокращению продолжительности его

жизни. Поэтому так важно подобрать пациенту такое лечение, которое не только улучшит качество жизни, но и предотвратит дальнейшее прогрессирование болезни и развитие фатальных осложнений. «Золотым стандартом» терапии РА является метотрексат (МТ), однако у ряда пациентов он не позволяет добиться желаемого эффекта [2].

В подобных случаях могут быть использованы генно-инженерные биологические

препараты (ГИБП), в частности ритуксимаб (РТМ), представляющий собой моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов [3]. Препарат хорошо себя зарекомендовал в лечении целого спектра заболеваний, в том числе РА. Однако практический интерес может представлять оценка влияния терапии РТМ на кардиоваскулярные нарушения при РА.

Цель исследования — оценить влияние РТМ на электрофизиологические параметры сердечной деятельности у пациентов с РА.

Материал и методы

Обследовано 83 пациента с серопозитивным РА, из которых 21 получал РТМ в дозе 1000 мг по схеме в течение 6–12 мес в комбинации с МТ до 25 мг в неделю внутрь (1-я группа), а 62 — МТ внутрь в дозе до 25 мг в неделю не менее 12 мес (2-я группа). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню ревматоидного фактора и С-реактивного белка в крови на момент обследования ($p > 0,05$). В обеих группах длительность заболевания составляла в среднем $3,7 \pm 1,2$ года и не превышала 5 лет. В исследование не включались пациенты с такими хроническими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия II–III стадии, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца. До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

Всем пациентам проводилось лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови и определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также рентгенография пораженных суставов. На основании клинико-лабораторных данных вычислялся индекс DAS28 [4]. Кроме того, проводилась электрокардиография (ЭКГ) с вычислением дисперсии интервала $Q-T$ и векторкардиография (ВКГ) с определением площади петель P , QRS и T , а также МВ-вектора, МВ-азимута, МВ-подъема.

ВКГ представляет собой метод пространственного динамического исследования электрического поля сердца в процессе его работы. В основе метода лежит принцип получения пространственной фигуры, являющейся графическим изображением изменений величины и направления электродвижущей силы в течение всего сердечного цикла. Известно, что при возбуждении мышцы сердца во все моменты сердечного цикла образуется значительное количество разнонаправленных моментных векторов, суммы которых в каждом моменте электрической активности миокарда называют результирующими векторами. В процессе сердечного цикла измеряют величину и направление результирующего вектора сердца, описывающего в пространстве из предполагаемого центра сердца кривую, названную векторкардиограммой. Площади петель являются плоскостными показателями, соответствующими процессам деполяризации и реполяризации сердца. МВ-вектор, его азимут и подъем являются пространственными показателями. Построение векторкардиограммы имеет важное

значение при определении электрофизиологического ремоделирования сердца [5].

В последние годы большое внимание уделяется изучению вариабельности (дисперсии) величины $Q-T$ интервала ЭКГ — маркера неомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала $Q-T$ также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Дисперсия интервала $Q-T$ — это разница между максимальными и минимальными значениями интервала $Q-T$, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $dQ-T = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$.

Наиболее распространенная методика выявления дисперсии $Q-T$ — регистрация стандартной ЭКГ в течение 3–5 мин при скорости записи 25 мм/ч [6].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). С учетом отличного от нормального распределения полученных данных, для сравнения параметров исследуемых групп использовались непараметрический критерий Манна–Уитни, а также ранговая корреляция Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Описательные характеристики приведены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в табл. 1. Группа 1, получившая комбинированную терапию РТМ и МТ, полностью состояла из женщин, во второй группе (монотерапия МТ) женщины составляли подавляющее большинство. В обеих группах преобладали пациенты с поздней клинической и III–IV рентгенологическими стадиями заболевания.

Таблица 1 Характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (с РТМ)	Группа 2 (без РТМ)
Средний возраст, годы, $M \pm \delta$	44,6 $\pm$ 3,1	48,7 $\pm$ 1,38
Пол: женщины/мужчины, %	100/0	90,3/9,7
Клиническая стадия, %:		
ранняя	14,3	4,8
развернутая	33,3	37,1
поздняя	52,4	58,1
Рентгенологическая стадия, %:		
II	19	25,8
III	42,9	37,1
IV	38,1	37,1
DAS28, $M \pm \delta$	4,95 $\pm$ 0,26	5,3 $\pm$ 0,12

Таблица 2 Параметры ВКГ и дисперсия интервала $Q-T$ в исследуемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа 1 (с РТМ)	Группа 2 (без РТМ)	p
Площадь петли P , мВ	10,61 [7,67; 15,3]	9,75 [6,65; 13,85]	$>0,05$
Площадь петли QRS , мВ	791,7 [646,2; 1112,7]	737,5 [639,8; 1094,6]	$>0,05$
Площадь петли T , мВ	45,5 [31,2; 50,2]	44,4 [28,4; 76,9]	$>0,05$
МВ-вектор, мкВ	1468,5 [1220; 1897,5]	1433 [1164; 1787]	$>0,05$
МВ-азимут, °	69 [52; 77]	70,5 [56; 81]	$>0,05$
МВ-подъем, °	69 [52; 74]	65 [56; 78]	$>0,05$
Дисперсия $Q-T$, с	0,35 [0,32; 0,37]	0,37 [0,36; 0,39]	$<0,05$

В группе пациентов, получавших РТМ, медиана СОЭ была ниже, чем в группе без РТМ: соответственно 9 [6; 18] и 20 [14; 26,5] мм/ч ($p < 0,005$). Подобная картина наблюдалась и в отношении уровня ЦИК: в группе 1 он был ниже, чем в группе 2: 95 [62; 121] и 136,5 [108; 195] Ед соответственно ($p < 0,005$). Это может свидетельствовать о том, что применение комбинации РТМ с МТ способствует более выраженному снижению активности заболевания, чем монотерапия МТ.

Показатели ВКГ и ЭКГ, выявленные в ходе исследования, представлены в табл. 2. В группе пациентов, получавших РТМ, дисперсия интервала $Q-T$ оказалась ниже, чем при использовании монотерапии МТ ($p < 0,05$). При этом значимых различий по остальным показателям ВКГ между двумя группами зафиксировано не было. Повышение дисперсии интервала $Q-T$ в группе 2 является показателем нарушения электрофизиологических процессов при реполяризации.

В ходе анализа показателей пациентов, принимавших РТМ, обнаружена корреляция между СОЭ и площадью петли T на ВКГ ($r = 0,633$; $p < 0,05$). Увеличение площади петли T — это признак нарушения электрических процессов реполяризации; иными словами, снижение активности заболевания на фоне лечения РТМ сопровождается нормализацией процессов реполяризации на электрофизиологическом уровне.

В свою очередь, в группе, получающей монотерапию МТ, отмечается отрицательная корреляция между дисперсией интервала $Q-T$ и площадью петли QRS на ВКГ ($r = -0,592$; $p < 0,05$). Площадь петли QRS свидетельствует об объеме электропозитивного миокарда желудочков (в большей степени левого). Ее увеличение происходит при гипертрофии кардиомиоцитов как субстрата активного миокарда, а снижение говорит о нарастании фибротического процесса, так как соединительная ткань является электро-негативной. Обнаруженная корреляция позволяет предположить, что во второй группе пациентов развивается фиброз миокарда, который может повышать риск возникновения жизнеугрожающих аритмий.

В ряде обсервационных исследований и основанных на них метаанализах было продемонстрировано, что

применение ГИБП способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с РА [7, 8].

Это обусловлено эффективным подавлением аутоиммунного воспаления и снижением уровня провоспалительных цитокинов, негативно влияющих на функцию сердца, а также уменьшением потребности в глюкокортикоидах, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, ГИБП уменьшают вегетативные и электрофизиологические нарушения, связанные с риском жизнеугрожающих аритмий.

Полученные результаты согласуются с продемонстрированными Р. Hsue и соавт. [9] в рандомизированном клиническом исследовании данными по улучшению эндотелиальной функции у пациентов с РА, получавших РТМ.

Заключение

Таким образом, РТМ может обеспечивать не только снижение активности РА, но и уменьшение выраженности нарушений реполяризации миокарда желудочков, которые являются маркером электрофизиологического ремоделирования сердца и находятся во взаимосвязи с активностью заболевания. В то же время изменения, выявленные при ВКГ у пациентов, которым проводилась монотерапия МТ, позволяют думать о развитии у них фиброза миокарда, который может способствовать повышению риска жизнеугрожающих аритмий.

Полученные результаты показывают целесообразность проведения дальнейших сравнительных исследований для уточнения влияния ГИБП, в частности, на электрофизиологические параметры сердца.

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. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005
2. Shinde CG, Venkatesh MP, Kumar TM, Shivakumar HG. Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014 Dec;28(4):351-8. doi: 10.3109/15360288.2014.959238
3. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2(2):99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
4. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
5. Фролов СВ, Строев ВМ, Горбунов АВ, Трофимов ВА. Методы и приборы функциональной диагностики: Учебное пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2008. 80 с. [Frolov SV, Stroeov VM, Gorbunov AV, Trofimov VA. *Metody i pribory funktsional'noi diagnostiki: uchebnoe posobie* [Methods and devices of functional diagnostics: A manual]. Tambov: Publishing house of Tambov State Technical University, 2008. 80 p. (In Russ.)].
6. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Базарсадаева ТС. Новые предикторы внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии*. 2009;(4):41-9 [Bokeriya LA, Bokeriya OL, Bazarsadaeva TS. New predictors of sudden cardiac death. *Annaly Arimologii*. 2009;(4):41-9 (In Russ.)].
7. Westlake SL. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):518-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq316
8. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr; 63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371
9. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2014 Oct 21;3(5):e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267

Ревматические проявления сахарного диабета

Кондратьева Л.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: Любовь Валерьевна Кондратьева;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Contact: Lyubov Kondratyeva;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 05.06.18



Л.В. Кондратьева – старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Т.В. Попкова – зав. лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие сведения об эпидемиологии сахарного диабета (СД).
2. Патогенез ревматических проявлений СД.
3. Клиническая картина и диагностика ревматических проявлений СД.
 - 3.1. Хироартропатия и синдром ограничения подвижности суставов.
 - 3.2. «Малая ревматология»: тендиниты, капсулиты, поражение апоневрозов, туннельные синдромы.
 - 3.3. Нейроостеоартропатия Шарко.
 - 3.4. Остеопороз и риск переломов.
 - 3.5. Поражение мышц (инфаркт мышцы).
 - 3.6. Диабетическая склередема.
4. Лечение ревматических проявлений СД.

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) во всем мире, в том числе и в России. Большое внимание при СД традиционно уделяют микро- и макрососудистым осложнениям, однако при длительном и/или тяжелом течении СД возможно вовлечение и других органов, в том числе скелетно-мышечной системы и кожи. Поражение этих тканей при СД в большей степени объясняют избыточным образованием конечных продуктов гликирования. В статье рассмотрены основные ревматические проявления СД: синдром ограничения подвижности суставов, хироартропатия, контрактура Дюпюитрена, «щелкающий палец», адгезивный капсулит плечевого сустава, поражение ротаторной манжеты плеча, синдром карпального канала, нейроостеоартропатия Шарко, остеопороз, инфаркт мышцы, диабетическая склередема. Обсуждены вопросы патогенеза, диагностики и возможные методы терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет; конечные продукты гликирования; синдром ограничения подвижности суставов; хироартропатия; контрактура Дюпюитрена; «щелкающий палец»; адгезивный капсулит; ротаторная манжета плеча; синдром карпального канала; нейроостеоартропатия Шарко; остеопороз; инфаркт мышцы; диабетическая склередема.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Ревматические проявления сахарного диабета. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):603–612.

RHEUMATIC MANIFESTATIONS OF DIABETES MELLITUS

Kondratyeva L.V., Popkova T.V.

In recent decades, there has been a steady increase in the prevalence of diabetes mellitus (DM) worldwide, including Russia. Much attention has been customarily focused on micro- and macrovascular complications in DM; however, in its long and/or severe course, the complications may involve other organs, including the musculoskeletal system and skin. The involvement of these tissues in DM is largely explained by excessive production of advanced glycation end products. The paper considers the main rheumatic manifestations of DM: limited joint mobility syndrome, cheiroarthopathy, Dupuytren's contracture, trigger finger, adhesive capsulitis of the shoulder joint, rotator cuff injury, carpal tunnel syndrome, Charcot neuro-osteoarthopathy, osteoporosis, muscle infarction, and diabetic scleredema. The pathogenesis and diagnosis of DM and its possible therapy options are discussed.

Keywords: diabetes mellitus; advanced glycation end products; limited joint mobility syndrome; cheiroarthopathy; Dupuytren's contracture; trigger finger; adhesive capsulitis; rotator cuff injury; carpal tunnel syndrome; Charcot neuro-osteoarthopathy; osteoporosis; muscle infarction; diabetic scleredema.

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):603-612 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) во всем мире, в том числе в России. По данным федерального регистра, на конец 2016 г. на диспансерном учете в нашей стране состояло 4,35 млн больных СД. Их реальная численность в России, по-видимому, примерно в 2 раза больше [1]. Более чем в 90% случаев это СД 2-го типа, развивающийся в возрасте старше 45 лет и связанный преимущественно с ожирением и инсулинорезистентностью периферических тканей. СД 1-го типа дебютирует в основном у детей и подростков и может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией и т. п.). Для СД 1-го типа характерна абсолютная инсулиновая недостаточность вследствие иммуноопосредованной деструкции β -клеток поджелудочной железы.

Большое внимание при СД традиционно уделяют сердечно-сосудистым осложнениям, нефропатии, ретинопатии и нейропатии, так как они являются главными причинами инвалидизации и смерти [1]. Однако при длительном и/или тяжелом течении СД возможно поражение и других органов, в том числе скелетно-мышечной системы, что заставляет пациентов обращаться за помощью к ревматологу, который должен быть информирован о различных ревматических проявлениях СД.

Патогенез

В развитие ревматических проявлений СД вовлечены несколько патофизиологических механизмов: воспаление, микро- и макротравматизация структур соединительной ткани, в том числе из-за перенапряжения или механической компрессии, нарушения метаболизма. Кроме того, важное значение имеет генетическая предрасположенность. У разных больных с одинаковыми ревматическими проявлениями СД или у одного и того же больного на разных стадиях преобладают различные процессы. В ряде случаев СД лишь усугубляет повреждение, вызванное иными факторами, но иногда он выступает как непосредственная причина ревматических проявлений [2].

Гипергликемия сама по себе провоцирует внутриклеточный отек, что ведет к нарушению окислительно-восстановительного баланса, дисбалансу синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса фибробластами [3]. Но, согласно современным представлениям, поражение тканей при СД в большей степени объясняется избыточным образованием конечных продуктов гликирования (КПГ). В норме синтез КПГ идет достаточно медленно с постоянной скоростью и накопление в организме происходит постепенно, однако в условиях гипергликемии процесс ускоряется [4].

КПГ ковалентно «сшивают» нити коллагена, изменяя структуру волокон и их функциональные свойства, на-

пример эластичность и растяжимость. Поскольку КПГ исчезают только при деградации белков, с которыми были связаны, они аккумулируются в тканях с медленным метаболизмом, таких как хрящи, сухожилия и кости, обеспечивая так называемую «метаболическую память» данных структур [2, 5].

КПГ способны взаимодействовать с различными трансмембранными рецепторами и стимулировать внутриклеточные процессы окисления, активировать NF- κ B-сигнальный путь и продукцию провоспалительных цитокинов [6, 7], тормозить образование и ремоделирование костей вследствие влияния на дифференцировку и функцию остеобластов и остеоцитов [8]. КПГ также модифицируют короткоживущие протеины, в том числе факторы роста фибробластов и эндотелия сосудов, ухудшают или прерывают проведение их сигналов, ускоряют апоптоз и замедляют репарацию тканей [9, 10].

Особую роль в развитии ревматических проявлений СД играют нарушения микроциркуляции. С помощью доплеровской сонографии показано, что при СД уменьшается васкуляризация соединительной ткани, что в свою очередь является причиной гипоксии, гиперпродукции свободных радикалов и гибели клеток [11]. Гистологические изменения при этом представлены разрывами волокон, деградацией коллагена и очагами некроза без значительных признаков воспаления с отложением кристаллов гидроксиапатита кальция [12].

Дисрегуляция рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), в условиях гипергликемии приводит к нарушению иннервации за счет замедления активации прогениторных клеток и пролиферации вспомогательных (шванновских) клеток, торможения разрастания аксонов и уменьшения выживаемости нервных волокон [13]. Из-за отсутствия или снижения болевой чувствительности пациенты с СД склонны к перегрузке связок и сухожилий, что ведет к макро- и микротравматизации [2, 14].

Дополнительная биомеханическая нагрузка на опорно-двигательный аппарат при СД 2-го типа может быть связана с избыточной массой тела и ожирением. Более того, жировая ткань, являясь «депо» макрофагов и активным эндокринным органом, синтезирует различные биологически активные вещества, в том числе цитокины, участвующие в развитии хронического воспаления: фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6 (ИЛ6), лептин [15].

Клинические проявления и диагностика

Хиоартропатия (хейроартропатия) и синдром ограничения подвижности суставов

Хиоартропатия (от др.-греч. $\chi\epsilon\iota\rho$ — рука) встречается у 8–76% пациентов с СД [4, 14, 16, 17]. Она описана как у подростков с СД 1-го типа, так и у взрослых, страдающих СД 2-го типа. Хиоартропатия представля-

ет собой безболезненное ограничение подвижности суставов кистей и лучезапястных суставов, хотя в случае дебюта в пожилом возрасте могут присутствовать парестезии и незначительная боль. При осмотре отмечают утолщение, уплотнение кожи («восковидная» кожа), фиксированные сгибательные контрактуры межфаланговых суставов (МФС), снижение силы сжатия кистей. Для подтверждения диагноза необходимо проведение «теста молящегося» и/или «теста опоры на столешницу» [2,17].

При проведении «теста молящегося» пациента просят сложить перед собой кисти и развести локти (рис. 1). Положительным результатом теста считается отсутствие полного соприкосновения пальцев при давлении кистей друг на друга. В «тесте опоры на столешницу» больной в положении стоя всей кистью надавливает на горизонтальную поверхность, производя при этом разгибание (до 90°) в лучезапястном суставе (рис. 2). При хиреоартропатии невозможно плотно прижать пальцы к столу, остается видимый зазор. При использовании инструментальных методов (ультразвукового исследования — УЗИ — или магнитно-резонансной томографии — МРТ) выявляют утолщение и уплотнение оболочки сухожилий сгибателей пальцев кистей и мягких тканей [18, 19].

Хиреоартропатия является маркером поражения микроциркуляторного русла и часто развивается параллельно с нефропатией, ретинопатией, нейропатией [14, 16, 20, 21]. Нарушение периферического кровообращения при СД усугубляется за счет атеросклеротического стенозирования и кальцификации артерий предплечий и кистей [22]. Редукция капилляров и появление бессосудистых полей при капилляроскопии ногтевого ложа [23] наряду с утолщением кожи и сгибательными контрактурами пальцев у пациентов с СД напоминают признаки системной склеродермии, поэтому при проведении дифференциальной диагностики следует учитывать данные анамнеза и отсутствие антинуклеарного фактора при эндокринном заболевании.

При наличии жалоб на длительную скованность в суставах кистей, ограничение движений в них необходимо проводить дифференциальную диагностику хиреоартропатии с ревматоидным артритом. Однако при СД пальпация пораженных суставов практически безболезненна, синовиты не выявляются ни при пальпации, ни при проведении УЗИ, отсутствуют повышение острофазовых показателей (СОЭ и концентрации С-реактивного белка — СРБ) и специфические аутоантитела (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам), а также костные эрозии.

Как синоним понятия «хиреоартропатия» иногда используют термин «синдром ограничения подвижности

суставов», поскольку при длительном течении СД подобные изменения затрагивают суставы не только кистей, но и стоп, реже средние, крупные суставы, а также позвоночник (табл. 1) [17].

В то же время сходные функциональные нарушения могут быть обусловлены другими поражениями соединительнотканых структур (сухожилий, связок, апоневрозов, капсул), нейропатией или классическими ревматическими заболеваниями (в первую очередь, идиопатическим гиперостозом скелета, остеоартритом), частота которых у больных СД выше, чем в популяции.

«Малая ревматология»: тендиниты, капсулиты, поражение апоневрозов, туннельные синдромы

С хиреоартропатией нередко сочетаются и усугубляют ограничение движений контрактура Дюпюитрена и феномен «щелкающего пальца». Их распространенность при СД составляет соответственно 9–63 и 5–36% [2, 14, 16, 21]. Контрактура Дюпюитрена обусловлена фиброзом и укорочением ладонной фасции, при этом за счет вовлечения подлежащих сухожилий формируется стойкая сгибательная контрактура пальцев кисти. В отличие от пациентов без СД, у больных с эндокринной патологией в процесс вовлекаются преимущественно III и IV, а не IV и V пальцы [24, 25]. Феномен «щелкающего пальца» вызван локальным утолщением оболочки сухожилия сгибателя пальца и стенозирующим лигаментитом кольцевидной связки. Излюбленная локализация поражения — I, II и III пальцы [2, 21]. Ущемление сухожилия под связкой ведет к ограничению разгибания в ПФС и/или МФС, при дополнительном усилии в момент преодоления узкого места утолщенным участком сухожилия

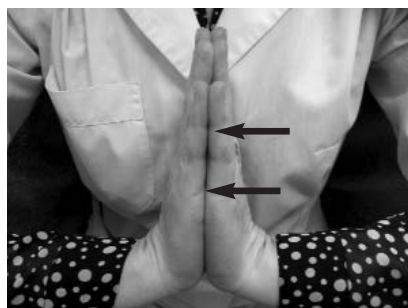


Рис. 1. «Тест молящегося». Стрелками показано полное соприкосновение ладонных поверхностей пальцев кистей (норма)



Рис. 2. Тест опоры на столешницу. Стрелками показано отсутствие «зазора» между ладонной поверхностью пальцев кистей и горизонтальной поверхностью (норма)

Таблица 1 Классификация «синдрома ограничения подвижности суставов» (по [20], адаптировано)

Стадия	Характеристика
0	Нет нарушений или они сомнительны
1-я – минимальные ограничения	Вовлечены 1–2 МФС, или один крупный сустав, или только ПФС с обеих сторон
2-я – умеренные ограничения	Вовлечены ≥3 МФС или один сустав пальца кисти (МФС или ПФС) и один крупный сустав с обеих сторон
3-я – выраженные ограничения	Вовлечены ≥3 МФС + шейный отдел позвоночника, или один сустав пальца кисти (МФС или ПФС) и один крупный сустав с обеих сторон + шейный отдел позвоночника, или явная деформация кисти в покое

Примечание. ПФС – пьстно-фаланговый сустав.

слышен щелчок. При СД поражение сухожилий, связок и фасций, как правило, носит более распространенный характер, чем в популяции, и часто бывает двусторонним и/или множественным [2, 14].

Адгезивный капсулит плечевого сустава наблюдается у 5–30% пациентов с СД и имеет стадийное течение [2, 14, 21]. Ограничение объема всех движений в суставе вначале сопровождается выраженной болью. В дальнейшем боль постепенно исчезает, но сохраняются и даже нарастают локальная скованность и тугоподвижность («замороженное плечо»). Для пациентов с СД характерны двустороннее поражение, развитие адгезивного капсулита в молодом возрасте (до 40 лет), затяжной период боли (от нескольких месяцев до года) и отсутствие полного восстановления функции, несмотря на лечение [2, 21, 26].

При поражении ротаторной манжеты плеча в первую очередь страдает сухожилие надостной, реже – подостной мышцы и длинной головки бицепса [2]. Распространенность данной патологии, как и в общей популяции, существенно увеличивается с возрастом. Боль появляется только при определенных движениях верхней конечности и зависит от локализации тендинита. Поражение ротаторной манжеты плеча нередко сочетается с субакромиальным бурситом и адгезивным капсулитом. Одной из особенностей СД является быстрое возникновение очагов кальцификации сумки плечевого сустава и сухожилий [2, 14, 27].

Ограничение объема движений в голеностопном суставе у больных СД может быть связано с утолщением ахиллова сухожилия и/или подошвенной фасции. Такие изменения чаще встречаются у пациентов с нейропатией и язвочками на стопах (признак диабетической стопы), но иногда их обнаруживают и до начала типичных осложнений СД 2-го типа. В свою очередь снижение подвижности в голеностопном суставе сопровождается неправильной установкой стопы и повышением нагрузки на головки плюсневых костей при ходьбе, что ведет к развитию «натоптышей» и раневых дефектов [28, 29]. При СД частичные и полные разрывы сухожилий ротаторной манжеты плеча и ахиллова сухожилия происходят чаще, чем в общей популяции; также для эндокринного заболевания типичны рецидивы разрывов после оперативного лечения [2, 27].

Стойкие лигаментиты и тендиниты при СД ассоциируются с появлением туннельных синдромов, прежде всего, синдрома карпального канала [16, 30]. Компрессия нерва между сухожилиями, связками и костными структурами при туннельном синдроме вызывает парестезии и типичные «стреляющие», «бьющие током» боли в зоне иннервации. Характерно усиление боли в период длительного покоя, например ночью, временное облегчение при «встряхивающих» движениях. Для диагностики туннельных синдромов используют функциональные тесты (для карпального канала – тест Тинеля–Хоффмана, тест Фалена) и стимуляционную электронейромиографию, которая позволяет уточнить уровень повреждения нерва [14, 21].

Помимо вышеуказанных проявлений, при СД могут развиваться тендиниты, лигаментиты, капсулиты и туннельные синдромы любой другой локализации. На рентгенограммах часто видны оссификация связок и сухожилий в местах их прикрепления, а также гиперостоз приле-

гающих костных выступов, нередко протекающие бессимптомно. Однако ряд пациентов предъявляют жалобы на боль в спине и в области трохантеров, скованность и ограничение движений в позвоночнике. По некоторым данным, почти у половины больных с идиопатическим гиперостозом скелета (болезнью Форесте), диагностированным в возрасте младше 50 лет, в дальнейшем развивается СД 2-го типа [31]. Корреляций между прогрессированием болезни Форесте и какими-либо осложнениями СД, а также уровнем гликемии не выявлено [26].

Нейроостеоартропатия Шарко

При поражении суставов стопы и голеностопного сустава необходимо исключать нейроостеоартропатию Шарко – относительно безболезную прогрессирующую деструктивную артропатию одного или нескольких суставов, сопровождающуюся неврологическим дефицитом [1]. Артропатия Шарко развивается только у 0,1–7,5% всех пациентов с СД, однако при наличии периферической нейропатии любого генеза ее частота увеличивается до 29% [32, 33]. К группам риска данного осложнения СД относят пациентов с большой длительностью болезни (>10 лет) и тех, кто получает глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты, находится на гемодиализе или перенес хирургические операции на стопе [1].

В 80% случаев патологический процесс протекает в суставах среднего отдела стопы – предплюсне-плюсневых (сустав Лисфранка) и межплюсневых (клино-ладьевидный, пяточно-ладьевидный, пяточно-кубовидный), возможно двустороннее поражение [34, 35]. В последние годы описаны «нетипичные» локализации нейроостеоартропатии Шарко при СД с вовлечением коленных, лучезапястных суставов и даже суставов позвоночника [36–38].

Для острой (активной) стадии артропатии Шарко характерны припухлость, локальная гиперемия и гипертермия сустава, внешне напоминающая острый подагрический или гнойный артрит, для хронической (неактивной) – деформация, вывихи и подвывихи, анкилозы суставов стопы и/или голеностопного сустава. Наибольшую ценность в диагностике острой стадии артропатии Шарко имеет МРТ, которая позволяет обнаружить отек костного мозга в зоне поражения до появления изменений на рентгенограммах сустава. Также на МРТ-изображениях обнаруживают признаки периапикального отека мягких тканей, разрывы связок, субхондральные трабекулярные микротрещины, кисты, костные эрозии. В дальнейшем отек регрессирует, но нарастает деформация сустава за счет переломов, фрагментации, ремоделирования, смещения костей, образования остеофитов и параоссальных обызвествлений (хроническая стадия), что хорошо видно при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и, в меньшей степени, при рентгенографии [1, 35].

Остеопороз и риск переломов

При СД 1-го типа из-за гипoinsулинемии замедлено образование и обновление костной ткани, что ведет к задержке роста детей и подростков, появлению и прогрессированию остеопороза (ОП) во всех отделах скелета. С другой стороны, минеральная плотность кости (МПК) при СД 2-го типа, как правило, находится в пре-

делах нормальных значений или даже несколько выше, но имеющиеся изменения микроархитектоники приводят к изменению качества костной ткани и снижению прочности [39]. У больных СД 1-го и 2-го типа уровни остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена I типа ниже, а склеростина — выше, чем у пациентов без СД [40].

При СД 1-го типа в 6,3–6,9 раза повышен риск развития переломов шейки бедренной кости и в 2,5 раза — переломов позвонков, как у женщин, так и у мужчин. Для СД 2-го типа характерно увеличение риска переломов шейки бедра в 1,4–1,7 раза [41–43].

Особенностью больных СД является развитие переломов на фоне большей МПК, чем в популяции, поэтому по результатам денситометрии не всегда можно адекватно оценить вероятность будущих переломов. Несмотря на то что классические факторы (женский пол, увеличение возраста, низкая МПК, прием ГК) сохраняют свое значение при СД, модель Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) также недооценивает 10-летний абсолютный риск переломов [44–46]. В нескольких исследованиях продемонстрирована прямая его зависимость от длительности нарушений углеводного обмена, а также ассоциация с различными микро- и макрососудистыми осложнениями [47, 48]. Дополнительными факторами риска переломов при СД являются высокий уровень гликированного гемоглобина, поражение почек, которое ведет к снижению образования активированного витамина D и вторичному гиперпаратиреозу, склонность к падениям из-за ретинопатии, нейропатии, ишемии центральной нервной системы или эпизодов гипогликемии, прием сахароснижающих препаратов из группы тиаглитазонов, потребность в инсулине [39, 45, 48].

Поражение мышц (инфаркт мышц)

В большинстве случаев поражение мышц при СД характеризуется генерализованной или локальной (из-за нейропатии) гипотрофией. Редким осложнением длительно текущего и плохо контролируемого СД является инфаркт мышц (рис. 3), который проявляется внезапной резкой локальной болью и отеком бедра или голени часто после нагрузки, но без существенной предшествующей травмы [49]. Боль значительно усиливается при движении. Более чем в 60% случаев поражается четырехглавая мышца, гораздо реже — аддукторы бедра (10–15%) и мышцы голени (10–15%). Данное осложнение чаще развивается у мужчин. Даже без лечения симптомы постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, регрессируют с образованием локальной амиотрофии, хотя возможны рецидивы с контралатеральной стороны. При обследовании у половины пациентов обнаруживают повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), степень которого коррелирует с объемом некроза, незначи-

тельное увеличение концентрации СРБ, СОЭ, умеренный лейкоцитоз [14, 26, 50, 51].

Данные инструментального и патоморфологического обследования позволяют отличить инфаркт мышцы от ревматической полимиалгии, воспалительных миопатий, разрыва кисты Бейкера, тромбоза глубоких вен. До появления МРТ «золотым стандартом» диагностики инфаркта мышцы оставалась ее биопсия. Классическая гистологическая картина представлена гиалинозом стенок микрососудов, образованием в них тромбов, некрозом мышечных волокон, постепенным появлением неспецифической воспалительной инфильтрации и фиброза [50]. В настоящее время биопсию используют только при необходимости исключить другие причины возникновения боли и отека (при лихорадке, локальной гиперемии кожи, лейкоцитозе). В остальных случаях достаточно проведения МРТ. В T2-режиме обнаруживается увеличение интенсивности сигнала от пораженной мышцы, вызванное ее отеком, распространяющимся перифасциально и в подкожную жировую клетчатку [52].

Диабетическая склередема

Диабетическая склередема — проявление СД, клинически и морфологически практически неотличимое от склереды Бушке, встречается у 2,5–14% больных СД [53]. Для диабетической склереды характерна безболезненная прогрессирующая индурация кожи на задней поверхности шеи, в верхней части спины, над лопатками, иногда с феноменом «апельсиновой корки», покраснением, появлением отечных бляшек, папул, сливающихся с образованием обширных зон поражения. У некоторых пациентов изменения распространяются на лицо, плечи, грудь, живот, но никогда не затрагивают кожу кистей [53, 54].

В гистологических препаратах обнаруживают заметное утолщение ретикулярного слоя дермы, в котором пучки коллагеновых волокон разделены значительными пространствами, заполненными муцином (гликопротеидами). Число фибробластов не увеличено, а эластичных волокон — уменьшено. Часто описывают также разреженный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат. Все изменения, как правило, касаются глубоких слоев, эпидермис обычно не вовлечен [55, 56].

В отличие от «классической» склереды Бушке, которая развивается преимущественно у женщин и детей после инфекции и может разрешаться самостоятельно без лечения, диабетическая склередема чаще встречается у мужчин среднего возраста с СД 2-го типа и склонна к персистированию. Необходимо помнить, что в ряде случаев медленно прогрессирующая склередема сочетается с моноклональной гаммапатией и лимфопролиферативными заболеваниями [57].

Основные ревматические проявления СД, а также методы их диагностики и лечения представлены в табл. 2.

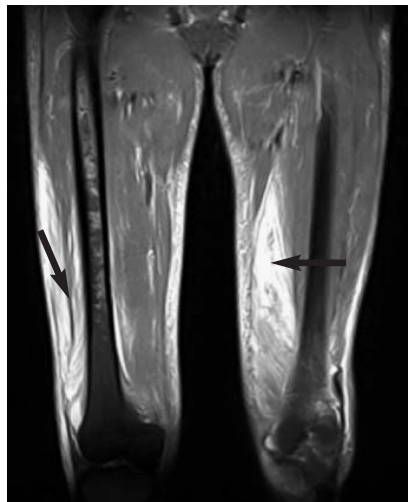


Рис. 3. Инфаркты мышц. Стрелками показано усиление сигнала в T2-режиме МРТ в латеральной головке четырехглавой мышцы справа и медиальной головке четырехглавой мышцы слева [51]

Таблица 2 Характеристика основных ревматических проявлений СД

Диагноз	Клиническая картина	Методы диагностики	Терапия
Синдром ограничения подвижности суставов (в том числе хироартропатия)	Безболезненное ограничение движений в суставах (прежде всего пальцев кистей). Разгибание затруднено в большей степени, чем сгибание. Объем пассивных движений уменьшен	«Тест молящегося», «тест опоры на столешницу». Дополнительно: УЗИ, МРТ	ЛФК, ФЗТ, НПВП
Контрактура Дюпюитрена	Утолщение ладонного апоневроза. Сгибательная контрактура пальцев кистей (чаще III–IV пальцев). Часто двусторонняя	Осмотр	ЛФК, ФЗТ, локальное введение коллагеназы и ГК, хирургическое лечение
«Щелкающий палец»	Узелок на сухожилии сгибателя пальца кисти. Необходимость дополнительного усилия, «щелчок» при разгибании пальца. Могут быть поражены сухожилия нескольких пальцев	Осмотр	Иммобилизация, НПВП, локальное введение ГК, хирургическое лечение
Адгезивный капсулит плечевого сустава	1-я стадия – боль, скованность, ограничение всех движений в плечевом суставе (до 12 мес). Усиление боли ночью и при движении. 2-я стадия – уменьшение боли, увеличение скованности, ограничения объема движений. 3-я стадия – восстановление объема движений (до 2 лет). Часто двустороннее поражение. Образование кальцинатов в капсуле сустава. У 40% больных объем движений полностью не восстанавливается	Оценка объема активных и пассивных движений в плечевом суставе. Рентгенография. УЗИ. Дополнительно – МРТ	1-я стадия – НПВП, локальное введение ГК, анальгетики, 2–3-я стадия – ЛФК, ФЗТ, хирургическое лечение
Тендиниты ротаторной манжеты плеча	Боль при движении. Ограничение движений соответствует локализации тендинита. Активные движения ограничены больше, чем пассивные. Возможны разрывы сухожилий, кальцинаты, оссификация мест прикрепления к кости	Оценка объема активных и пассивных движений в плечевом суставе. УЗИ. Дополнительно – МРТ. Рентгенография	НПВП, локальное введение ГК, анальгетики, ФЗТ, ЛФК, хирургическое лечение
Синдром карпального канала	«Стреляющие», «бьющие током» боли в I–III пальцах кисти. Усиление боли ночью и в покое, уменьшение – при «встряхивании» кистей. Часто двустороннее поражение	Тест Тинеля–Хоффманна. Тест Фалена. Дополнительно: стимуляционная электромиография, УЗИ, МРТ	Локальное введение ГК, анальгетики, НПВП хирургическое лечение
Нейроартропатия Шарко: острая стадия	Отек, гиперемия, гипертермия голеностопного сустава или суставов стопы.	МРТ	Иммобилизирующая разгрузочная гипсовая повязка,
хроническая стадия	Боли нет или она выражена слабо Деформации, вывихи, подвывихи, анкилозы суставов.	Рентгенография, МСКТ	бисфосфонаты (алендронат, памидронат) Ортопедическая обувь, хирургическое лечение
ОП	При СД 1-го типа: МПК снижена, переломы шейки бедра, тел позвонков. При СД 2-го типа: МПК в норме или повышена, переломы шейки бедра, нижней трети предплечья	FRAX, денситометрия. Дополнительно – рентгенография	Препараты кальция и витамина D ₃ , терипаратид, бисфосфонаты
Инфаркт мышцы	Резкая боль, отек бедра или голени после нагрузки. Нормальный или повышенный уровень КФК, лейкоцитов, СОЭ, СРБ. Чаще встречается у мужчин	МРТ, биохимическое исследование крови (КФК). Дополнительно – биопсия мышцы	Анальгетики, ограничение нагрузок, антиагреганты
Диабетическая склередема	Безболезненное утолщение и индурация кожи. Локализация: на задней поверхности шеи, в верхней части спины, в области над лопатками, иногда на лице, плечах, груди, животе. Никогда не поражаются кисти. Чаще встречается у мужчин	Осмотр. Дополнительно – биопсия кожи и подкожной жировой клетчатки	Фототерапия (PUVA), тамоксифен, колхицин, пеницилламин, метотрексат, простагландин Е, пентоксифиллин

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФЗТ – физиотерапия, FRAX – модель для оценки 10-летнего риска переломов Fracture Risk Assessment Tool, PUVA – метод фототерапии с использованием фотоактивного вещества (псоралена) и длинноволнового ультрафиолетового облучения (Psoralens + UltraVioletA).

Лечение

Основой лечения ревматических проявлений СД остаются строгий контроль и коррекция гипергликемии [1, 2, 14]. Каких-либо специфических методов терапии хиреоартропатии, поражения сухожилий, связок, апо-невров и капсул суставов не разработано. Для обезбо-ливания используют НПВП, миорелаксанты, прегаба-лин, парацетамол и их сочетания. При выраженных бо-лях, связанных с компрессией нерва, болевой форме нейроостеоартропатии Шарко или инфаркте мышцы нередко применяют наркотические анальгетики [2, 58–60].

При наличии болевой стадии адгезивного капсу-лита, тендинитов и туннельных синдромов показано ло-кальное введение ГК [2, 21, 24]. Однако следует пом-нить о высоком риске возможных осложнений ГК у па-циентов с СД: увеличении уровня глюкозы в крови, по-вышении артериального давления, атрофии и депиг-ментации кожи, образовании кальцинатов в месте инъ-екции, присоединении инфекции. Кроме того, ГК у больных СД, как правило, менее эффективны, чем у пациентов без эндокринных заболеваний, а в случаях достижения «хорошего» результата быстро развиваю-щиеся рецидивы требуют все более частых повторных инъекций, что ведет к усугублению нарушений углевод-ного обмена и декомпенсации артериальной гипертен-зии, поэтому в тяжелых случаях, когда без применения ГК обойтись невозможно, следует с повышенным вни-манием относиться к контролю гликемии и показателей гемодинамики.

Для улучшения эластичности и эффекта скольжения различных анатомических структур, а также для нормали-зации синтеза протеогликанов предпринимаются попытки локального введения препаратов гиалуроновой кислоты, но их эффективность при ревматических проявлениях СД пока не ясна [2].

ФЗТ (преимущественно ударно-волновые мето-ды), ЛФК и массаж, улучшающие кровообращение, особенно важны при хиреоартропатии, контрактурах, ад-гезивном капсулите [2, 14, 21]. В то же время их приме-нение в острую фазу инфаркта мышцы может спровоци-ровать ухудшение. В этот период следует соблюдать по-стельный режим, обеспечивающий покой и разгрузку мышцы, назначить антиагреганты [59]. Существуют от-дельные описания случаев успешного лечения диабетич-еской склеродемы с помощью фототерапии (PUVA), тамоксифена, колхицина, пеницилламина, низких доз метотрексата, простагландина E, пентоксифиллина [53, 54, 61, 62].

Поскольку риск ОП и переломов при СД нарастает с увеличением длительности заболевания, профилактику следует начинать как можно раньше. Данная стратегия включает коррекцию образа жизни (отказ от употребле-ния алкоголя и курения, регулярные физические упражнения) и оптимизацию потребления кальция и витамина D₃, а также профилактику падений [39, 48].

В лечении ОП при СД 1-го и 2-го типа наиболее ча-сто используют бисфосфонаты [39, 47, 63]. Их эффектив-ность не зависит от наличия СД, а влияние на углеводный обмен отсутствует. В то же время на фоне приема бисфос-фонатов у пациентов с СД в 2 раза чаще, чем в общей по-пуляции, происходят атипичные переломы бедра [64] и в 5 раз чаще развиваются некрозы челюсти [65]. Данных о применении деносумаба при СД пока недостаточно. Главной теоретической предпосылкой, не позволяющей рассматривать бисфосфонаты или деносумаб как препара-ты выбора для лечения ОП при СД, является несоответ-ствие механизма их действия (торможение резорбции ко-сти) особенностям патогенеза ОП при СД. В последние годы появились сообщения о применении при СД анало-га паратиреоидного гормона (терипаратида), который не только увеличивает МПК за счет стимуляции образова-ния костной ткани и снижает риск переломов, но и обла-дает хорошей переносимостью [66]. Из-за возможного развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД нежелательно использование стронция ра-нелата [47, 63].

Единственным методом лечения с доказанной эффе-ктивностью на острой стадии артропатии Шарко является применение специальной иммобилизирующей разгрузоч-ной гипсовой повязки, полностью закрывающей голень и стопы (Total Contact Cast), которую накладывают сразу после установления диагноза. В качестве дополнительного метода возможно использование бисфосфонатов (ален-дроната, памидроната) [1, 67]. Лечение хронической ста-дии включает ношение сложной индивидуальной ортопе-дической обуви, ортезов и хирургическую коррекцию. Очень важен адекватный подиатрический уход с целью профилактики образования в местах избыточной нагрузки язвенных дефектов кожи [1, 24].

Хирургическое лечение возможно у пациентов с тун-нельными синдромами в случае отсутствия эффекта от консервативной терапии и необходимости декомпрессии нерва (рассечение связок), а также при разрывах сухожи-лий (тенорафия), контрактурах Дюпюитрена (фасциото-мия), адгезивном капсулите (артроскопическое рассечение фибризированной капсулы) [2, 14, 21, 24, 68]. Оператив-ные вмешательства у больных СД сопряжены с высоким риском инфекционных осложнений и не приводят к тако-му же восстановлению объема движений, как у пациентов без нарушений углеводного обмена [27, 69].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-121

[Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. Standards of spe- cialized diabetes care. 8th ed. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1S):1-121 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM20171S8

2. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Management of limited joint mobility in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:197-207. doi: 10.2147/DMSO.S33943
3. Burner T, Gohr C, Mitton-Fitzgerald E, Rosenthal AK. Hyperglycemia reduces proteoglycan levels in tendons. *Connect Tissue Res.* 2012;53:535-41. doi: 10.3109/03008207.2012.710670
4. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(4):997-1003. doi: 10.1177/039463201002300404
5. Черников АА, Северина АС, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(2):126-34 [Chernikov AA, Severina AS, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus.* 2017;20(2):126-34 (In Russ.)]. doi: 10.14341/7674
6. Franke S, Sommer M, Rüster C, et al. Advanced glycation end products induce cell cycle arrest and proinflammatory changes in osteoarthritic fibroblast-like synovial cells. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R136. doi: 10.1186/ar2807
7. Sanguinetti R, Puddu A, Mach F, et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Med Inflamm.* 2014;2014:975872. doi: 10.1155/2014/975872
8. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J.* 2017;64:1043-53. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0323
9. Alikhani Z, Alikhani M, Boyd CM, et al. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *J Biol Chem.* 2005;280(13):12087-95. doi: 10.1074/jbc.M406313200
10. Shoji T, Koyama H, Morioka T, et al. Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response in diabetes. *Diabetes.* 2006;55(8):2245-55. doi: 10.2337/db05-1375
11. Abate M, Schiavone C, Salini V. Neoangiogenesis is reduced in chronic tendinopathies of type 2 diabetic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(3):757-61. doi: 10.1177/039463201202500322
12. Oliva F, Giai Via A, Maffulli N. Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med.* 2012;10:95. doi: 10.1186/1741-7015-10-95
13. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, et al. PPARgamma-mediated advanced glycation end products regulation of neural stem cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307:176-84. doi: 10.1016/j.mce.2009.02.012
14. Lebiez-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin N Am.* 2010;36:681-99. doi: 10.1016/j.rdc.2010.09.008
15. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):129-39. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018
16. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361
17. Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J Diabetes.* 2015;6(9):1108-12. doi: 10.4239/wjd.v6.i9.1108
18. Ismail AA, Dasgupta B, Tanqueray AB, Hamblin JJ. Ultrasonographic features of diabetic cheiroarthropathy. *Br J Rheumatol.* 1996;35:676-9. doi: 10.1093/rheumatology/35.7.676
19. Khanna G, Ferguson P. MRI of diabetic cheiroarthropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):W94-5. doi: 10.2214/AJR.06.0672
20. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med.* 1981;305(4):191-4. doi: 10.1056/NEJM198107233050403
21. Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):527-33. doi: 10.1007/s10067-012-2144-8
22. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabet Complicat.* 2010;24(3):154-62. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2008.12.009
23. Hsu PC, Liao PY, Chang HH, et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52):e5714. doi: 10.1097/MD.0000000000005714
24. Banon S, Isenberg DA. Rheumatological manifestations occurring in patients with diabetes mellitus. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(1):1-10. doi: 10.3109/03009742.2012.713983
25. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС, Ермакова ЮА. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4-15 [Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, Ermakova YuA. Minor rheumatology: nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):4-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-4-15
26. Merashli M, Chowdhury TA, Jawad ASM. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM.* 2015;108(11):853-7. doi: 10.1093/qjmed/hcv106
27. Lui PPY. Tendinopathy in diabetes mellitus patients – Epidemiology, pathogenesis, and management. *Scand J Med Sci Sports.* 2017;27(8):776-87. doi: 10.1111/sms.12824
28. Papanas N, Courcousakis N, Papatheodorou K, et al. Achilles tendon volume in type 2 diabetic patients with or without peripheral neuropathy: MRI study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(10):645-8. doi: 10.1055/s-0029-1224121
29. Batista F, Nery C, Pinzur M, et al. Achilles tendinopathy in diabetes mellitus. *Foot Ankle Int.* 2008;29(5):498-501. doi: 10.3113/FAI.2008.0498
30. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, et al. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 2004;29(4):315-20. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.02.009
31. Mader R, Lavi I. Diabetes mellitus and hypertension as risk factors for early diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(6):825-8. doi: 10.1016/j.joca.2008.12.004
32. Chisholm KA, Gilchrist JM. The Charcot joint: a modern neurologic perspective. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;13(1):1-13. doi: 10.1097/CND.0b013e3181c6f55b
33. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2002;45(8):1085-96. doi: 10.1007/s00125-002-0885-7
34. Sella EJ, Barrette C. Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. *J Foot Ankle Surg.* 1999;38(1):34-40. doi: 10.1016/S1067-2516(99)80086-6
35. Ergen FB, Sanverdi SE, Oznur A. Charcot foot in diabetes and an update on imaging. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21884. eCollection 2013.
36. Allo Miguel G, Garcia Fernandez E, Hawkins Carranza F. Diabetic Charcot neuroarthropathy of the knee in a patient with type-1 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2015;49(3):863-4. doi: 10.1007/s12020-014-0466-9

37. Illgner U, van Netten J, Droste C, et al. Diabetic Charcot neuroarthropathy of the hand: clinical course, diagnosis, and treatment options. *Diabetes Care*. 2014;37(5):e91-2. doi: 10.2337/dc13-2903
38. Van Eeckhoudt S, Minet M, Lecouvet F, et al. Charcot spinal arthropathy in a diabetic patient. *Acta Clin Belg*. 2014;69(4):296-8. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000031
39. Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, et al. Skeletal Metabolism, Fracture Risk, and Fracture Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):1757-66. doi: 10.2337/db16-0063
40. Нуруллина ГМ, Ахмадуллина ГИ. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):82-9 [Nurullina GM, Akhmadullina GI. Features of bone turnover in diabetes mellitus. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):82-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteop2017382-89
41. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48:1292-9. doi: 10.1007/s00125-005-1786-3
42. Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106
43. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes — a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18:427-44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4
44. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:33. doi: 10.1186/1472-6823-14-33
45. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(2):106-15. doi: 10.1007/s11914-015-0260-5
46. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184-92. doi: 10.1001/jama.2011.715
47. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL; IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms in endocrinology: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(4):R127-38. doi: 10.1530/EJE-15-0820
48. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-R151. doi: 10.1530/EJE-15-0118
49. Iyer SN, Drake AJ 3rd, West RL, Tanenberg RJ. Diabetic muscle infarction: a rare complication of long-standing and poorly controlled diabetes mellitus. *Case Rep Med*. 2011;2011:407921. doi: 10.1155/2011/407921
50. Horton WB, Taylor JS, Ragland TJ, et al. Diabetic muscle infarction: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e000082. doi: 10.1136/bmjdc-2015-000082
51. Arroyave JA, Aljure DC, Canas CA, et al. Diabetic muscle infarction: two cases: one with recurrent and bilateral lesions and one with unilateral involvement. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(3):126-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e318289edcb
52. Jawahar A, Balaji R. Magnetic resonance imaging of diabetic muscle infarction: report of two cases. *Iowa Orthop J*. 2014;34:74-7.
53. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):869-98. doi: 10.1016/j.ecl.2013.07.004
54. Martin C, Requena L, Manrique K, et al. Scleredema diabeticorum in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Case Rep Endocrinol*. 2011;2011:560273. doi: 10.1155/2011/560273
55. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):355-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.01.004
56. Tran K, Boyd KP, Robinson MR, Whitlow M. Scleredema diabeticorum. *Dermatol Online J*. 2013;19(12):20718.
57. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, et al. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2399-404. doi: 10.1111/jdv.13272
58. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Ермакова ЮА. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. Современная ревматология. 2015;9(3):33-42 [Karateev AE, Karateev DE, Ermakova YuA. Minor rheumatology: nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 2. Drug and non-drug treatments. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):33-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-33-42
59. Kapur S, McKendry RJ. Treatment and outcomes of diabetic muscle infarction. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(1):8-12. doi: 10.1097/01.rhu.0000152142.33358.fl
60. Dosenovic S, Jelacic Kadic A, Miljanovic M, et al. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews. *Anesth Analg*. 2017;125(2):643-52. doi: 10.1213/ANE.0000000000001998
61. Alsaedi SH, Lee P. Treatment of scleredema diabeticorum with tamoxifen. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2636-7. doi: 10.3899/jrheum.100561
62. Kokpol C, Rajatanavin N, Rattanakemakorn P. Successful treatment of scleredema diabeticorum by combining local PUVA and colchicine: a case report. *Case Rep Dermatol*. 2012;4(3):265-8. doi: 10.1159/000345712
63. Gonnelli S, Caffarelli C, Giordano N, Nuti R. The prevention of fragility fractures in diabetic patients. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(2):115-24. doi: 10.1007/s40520-014-0258-3
64. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *J Am Med Assoc*. 2011;305:783-9. doi: 10.1001/jama.2011.190
65. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1172-5. doi: 10.1210/jc.2006-2036
66. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone*. 2016;91:152-8. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.017
67. Naqvi A, Cuchacovich R, Saketkoo L, Espinoza LR. Acute Charcot arthropathy successfully treated with pamidronate: long-term follow-up. *Am J Med Sci*. 2008;335(2):145-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180a5e957
68. Thomsen NO, Cederlund RI, Andersson GS, et al. Carpal tunnel release in patients with diabetes: a 5-year follow-up with matched controls. *J Hand Surg Am*. 2014;39(4):713-20. doi: 10.1016/j.jhbs.2014.01.012
69. Cinar M, Akpınar S, Derincek A, et al. Comparison of arthroscopic capsular release in diabetic and idiopathic frozen shoulder patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(3):401-6. doi: 10.1007/s00402-009-0900-2

Вопросы для самоконтроля

1. Какой тест используют для подтверждения диагноза хироартропатии?
 - А. Тест Фалена
 - Б. Тест супинации предплечья
 - В. «Тест молящегося»
 - Г. Дуга Дауборна
 - Д. Симптом Отта
2. Что характерно для диабетической хироартропатии?
 - А. Гиперемия кожи пальцев кистей
 - Б. Редукция капилляров, бессосудистые поля при капилляроскопии
 - В. Положительный результат теста на антинуклеарный фактор
 - Г. Повышение уровня СРБ
 - Д. Эрозии суставных поверхностей костей при рентгенографии кистей
3. Что характерно для адгезивного капсулита и поражения ротаторной манжеты плеча при СД?
 - А. Развиваются только в пожилом возрасте
 - Б. Одностороннее поражение
 - В. Не бывает разрывов сухожилий
 - Г. Появление кальцинатов в капсуле сустава и сухожилиях
 - Д. Быстрое восстановление полного объема движений в суставе
4. Какие суставы наиболее часто поражаются у пациентов с СД при нейроостеоартропатии Шарко?
 - А. Тазобедренные суставы
 - Б. Коленные суставы
 - В. Голеностопные суставы
 - Г. Межплюсневые суставы
 - Д. Плюснефаланговые суставы
5. Какой метод наиболее информативен у больных в острую стадию нейроостеоартропатии Шарко?
 - А. УЗИ
 - Б. Рентгенография
 - В. МРТ
 - Г. КТ
 - Д. Исследование синовиальной жидкости
6. Что из нижеперечисленного относится к факторам риска нейроостеоартропатии Шарко?
 - А. Применение бисфосфонатов
 - Б. Ожирение
 - В. Варикозная болезнь вен нижних конечностей
 - Г. Гемодиализ
 - Д. Остеоартрит
7. Какое утверждение верно?
 - А. При СД 2-го типа риск переломов шейки бедра выше, чем в популяции
 - Б. При СД 2-го типа МПК ниже, чем в популяции
 - В. При СД 2-го типа модель FRAX правильно оценивает риск будущих переломов
 - Г. При СД 2-го типа применение любых сахароснижающих препаратов не влияет на риск переломов
 - Д. При СД 2-го типа препаратом выбора для лечения ОП является стронция ранелат
8. Что характерно для инфаркта мышцы?
 - А. Чаще развивается у женщин
 - Б. Наиболее часто поражаются мышцы голени
 - В. Боль и скованность уменьшаются при движении
 - Г. Уровень КФК в крови не изменяется
 - Д. Увеличение интенсивности сигнала от мышцы в T2-режиме МРТ
9. Укажите наиболее типичную локализацию диабетической склеродемы
 - А. Кисти
 - Б. Лицо
 - В. Задняя поверхность шеи
 - Г. Передняя поверхность голени
 - Д. Область «декольте»
10. Какие препараты применяют при инфаркте мышцы?
 - А. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
 - Б. Нитраты
 - В. ГК
 - Г. Колхицин
 - Д. Препараты гиалуроновой кислоты

Ответы — на с. 670

Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита?

Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., Лиля А.М.

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

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

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Contact: Andrey Gordeev; avg1305@yandex.ru

Поступила 03.09.18



Гордеев А.В. – профессор, зав. лабораторией ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Галушко Е.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Савушкина Н.М. – младший научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Лила А.М. – профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В настоящее время в ревматологии все большее внимание уделяется выявлению заболеваний на максимально ранних сроках (преклинических стадиях), что может способствовать более благоприятному ответу на терапию. С этой целью в качестве возможных предикторов их развития изучаются различные клинические, лабораторные (в первую очередь, иммунологические) и инструментальные показатели. В качестве одного из возможных факторов развития ревматических болезней, в частности ревматоидного артрита (РА), могут выступать заболевания пародонта (ЗП). В настоящем обзоре рассмотрены вопросы взаимосвязи между развитием пародонтита и РА, обсуждается участие отдельных микроорганизмов в патогенезе ЗП и РА. Обозначены клеточно-опосредованные механизмы, вызывающие хронический воспалительный процесс и приводящие к резорбции костей. Описана роль ЗП и *P. gingivalis* в процессах нарушения цитруллинирования аутоантигенов. Рассмотрена возможность использования генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматических заболеваний, сопровождающихся наличием тяжелых форм ЗП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пародонтит; заболевания.

Для ссылки: Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Лила АМ. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):613–621.

IS PERIODONTITIS A HARBINGER OF RHEUMATOID ARTHRITIS?

Gordeev A.V., Galushko E.A., Savushkina N.M., Lila A.M.

Increasing attention in rheumatology is currently paid to the detection of diseases in the earliest (preclinical) stages, which can contribute to a more favorable response to therapy. To this end, various clinical, laboratory (and primarily immunological) and instrumental parameters are studied as a possible harbinger of rheumatic diseases (RDs). Periodontal diseases (PD) may be possible predictors for the development of RDs, and particularly rheumatoid arthritis (RA). This review considers the relationship between the development of periodontitis and RA and discusses the participation of individual microorganisms in the pathogenesis of PD and RA. The cell-mediated mechanisms that cause the chronic inflammatory process and lead to bone resorption are discussed. The role of PD and *P. gingivalis* in the processes of impaired autoantigen citrullination is described. Whether biological agents may be used to treat RDs accompanied by severe PD is considered.

Keywords: rheumatoid arthritis; periodontitis; diseases.

For reference: Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Lila AM. Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):613–621 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-613-621

Концепция «барьерного органа» в патогенезе ревматоидного артрита

В течение последних десятилетий отмечается значительное увеличение интереса к проблеме ревматических заболеваний (РЗ), что, в первую очередь, обусловлено повсеместным и неуклонным ростом их рас-

пространенности, с вытекающим из этого увеличением финансовых затрат здравоохранения, потерь вследствие общего снижения работоспособности населения и его инвалидизации, а также развитием тяжелых хронических заболеваний в качестве возможных осложнений [1]. В связи с этим рас-

сматриваются различные пути решения данной проблемы. Так, с одной стороны, в последние два десятилетия было проведено множество исследований с целью оценки эффективности нового класса лекарств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе и для терапии ревматоидного артрита (РА), ставшего своеобразным «заболеванием-первопроходцем» в этой области [2, 3]. С другой стороны, выявление многочисленных случаев прогрессирования РА на фоне применения различных классов ГИБП привлекло внимание исследователей к молекулярно-клеточным механизмам иммуновоспалительного патогенеза РЗ и «преклинической» стадии ревматоидного воспаления [4]. Пока не удалось доказать связь развития РА с тем или иным конкретным этиологическим фактором, однако последние данные все больше заставляют задуматься о роли микробиома в данном процессе [5]. Как известно, весь микробиом человека можно разделить на пять основных биотопов (т. е. зон обильного заселения различными микроорганизмами), а именно: кишечник, дыхательные пути, кожный покров, мочеполовая система и полость рта [6]. Получены новые данные, свидетельствующие, что микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишени для иммунной системы организма, вызывая ее дисрегуляцию. И если нарушение микробного баланса в кишечнике вносит значимый вклад в развитие спондилоартритов, то аналогичные процессы в полости рта активно обсуждаются в качестве возможного предиктора развития РА [5, 7].

Заболевания пародонта (*morbus parodontalis*)

Пародонт представляет собой комплекс тканей, окружающих зуб и удерживающих его в альвеоле, имеющих общее происхождение и функции. Его составляющими являются десны, периодонт, периодонтальные связки, цемент и альвеолярные отростки. Непосредственно сам периодонт является соединительной тканью, находящейся в щелевидном пространстве между цементом корня зуба и пластинкой альвеолы, обеспечивающей связь зуба с костью челюсти. Все эти компоненты непрерывно взаимодействуют друг с другом и представляют собой сбалансированную единую систему в эмбриологическом, структурном, функциональном и клиническом отноше-

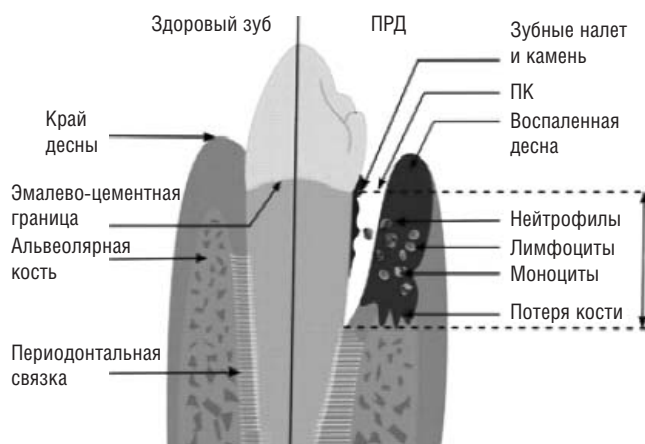


Схема развития пародонтита

нии. Заболевания пародонта (ЗП) включают весь спектр воспалительных состояний, в основе которых лежит сложное нарушение равновесия между бактериальным симбиозом и тканями полости рта. Первые научные описания заболеваний десен встречаются в трактатах Ибн Сины (Авиценны; 960—1037 гг.), но до сих пор нет единого взгляда на их этиологию, патогенез, клиническую картину и лечение [8].

Выделяют несколько видов ЗП. Наименее тяжелым является гингивит — обратимое воспаление десны, обусловленное неблагоприятным воздействием местных и общих факторов и протекающее без нарушения целостности зубодесневого соединения. Пародонтит (ПРД) — это необратимое хроническое воспаление, характеризующееся прогрессирующей деструкцией периодонта, кости альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей (см. рисунок). Первым признаком заболевания может быть кровоточивость десен, появляющаяся после измерения глубины пародонтального кармана (ПК) специальным пародонтальным зондом. Глубина зубного кармана ≥ 5 мм (2-я стадия ПРД) провоцирует отделение десны от зуба, что приводит к проникновению в ПК зубного камня, еды и, что еще более значимо, бактерий ротовой полости, усиливающих воспалительный процесс. В результате этого десны набухают, отступают от зубов и начинают кровоточить при малейшем контакте. Оголение поверхностей корней зубов приводит к появлению повышенной чувствительности и боли в ответ на холодную и горячую пищу, так как дентин, расположенный в шейке зуба, обладает повышенной чувствительностью. Альвеолярная кость начинает подвергаться резорбции. Третья стадия ПРД характеризуется увеличением глубины ПК до 6 мм и более. На этой стадии костная резорбция вызывает отделение периодонтальных связок, что, в свою очередь, приводит к нарушению прикуса и последующей потере зубов [9].

Наиболее распространенной формой ПРД является хронический ПРД взрослых, который оценивается как легкий, умеренный или тяжелый. Агрессивный ПРД — это менее распространенная, генетически обусловленная тяжелая форма заболевания, которая часто встречается у людей моложе 25 лет. Интересно, что агрессивный и хронический ПРД, по современным представлениям, имеют разную этиологию [8].

Взаимосвязь пародонтита и ревматоидного артрита: популяционные исследования

Последние исследования показали, что распространенность ПРД у пациентов с РА в среднем примерно в два раза выше, чем в популяции [7, 10, 11]. Интерес к данной проблеме постоянно растет. Одна из недавних работ продемонстрировала, что вероятность развития ПРД при РА в 4,26 раза выше, чем в популяции [12]. Более того, A. Havemose-Poulsen и соавт. [13] показали, что у больных РА ЗП протекают значительно агрессивнее. В 2007 г. американскими учеными было проведено общенациональное обследование гражданских лиц, не наблюдающихся регулярно в медицинских учреждениях [14]. В программу был включен 4461 человек в возрасте 60 лет и старше, у каждого проверялась функция опорно-двигательного аппарата и проводилось стоматологическое обследование. РА был диагностирован по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. в 103 слу-

чаях. Диагноз ПРД устанавливали при наличии как минимум одного участка с потерей прикрепления зуба к десне и глубиной ПК ≥ 4 мм. Пациенты с РА чаще имели выпавшие зубы, но реже — кариес. После коррективной на возраст, пол, расу/этническую принадлежность и курение у пациентов с РА выраженность потери зубов была больше и они чаще имели ПРД по сравнению со здоровыми лицами. Была выявлена тесная ассоциация серопозитивного РА с неблагоприятным состоянием здоровья зубов, в частности, адентией. Похожее популяционное исследование было проведено китайскими учеными и включало 13 779 пациентов с ранним РА в возрасте от 16 лет в качестве основной группы и 137 790 человек без РА, сопоставимых по возрасту и полу, в качестве группы контроля [15]. Исследование подтвердило сильную ассоциацию между наличием ПРД и РА, причем сила этой ассоциации зависела от частоты визитов и времени, прошедшего с момента последнего посещения стоматолога. Другое исследование было проведено группой австралийских ученых: F.B. Mercado и соавт. [16] сравнили между собой 65 пациентов с РА и группу здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и статусу курения. Только 7 человек в каждой из групп курили. Количество потерянных зубов в группе с РА было значительно выше, но достоверных различий в уровне тромбоцитов и времени кровотечения не обнаружено. Однако при РА отсутствие либо минимальные признаки ПРД (стадии 0 и 1) отмечались в два раза реже по сравнению со здоровым контролем (30,82 и 66,18% соответственно). При этом умеренно выраженная и выраженная потеря костной массы (2-я и 3-я стадии ПРД) чаще встречалась при РА. Данный факт может косвенно указывать на различие в патогенетических механизмах ПРД у больных РА и здоровой популяции. Кроме того, дебют ЗП у пациентов с РА зафиксирован в более раннем возрасте и с большей частотой, чем в популяции. К другим значимым взаимосвязям относится корреляция выраженности ПРД со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем С-реактивного белка (СРБ), числом припухших суставов, индексом HAQ (Health Assessment Questionnaire score).

Имеются данные о выявлении гена *HLA-DRB1-04* у пациентов с РА и ПРД [17] и с ПРД без РА [18]. У пациентов с РА (n=147) деструкция костей запястий коррелировала со степенью резорбции альвеолярной кости; 63 пациента имели поражение обоих запястий и ПРД, у 31 — были повреждены только запястья, у 20 — имелись признаки только воспаления пародонта, у 33 — не было каких-либо повреждений [17]. В этой группе была также выявлена связь носительства гена *HLA-DRB1-04* с деструкцией костей запястья и костным разрушением пародонта.

Роль микробиоты в патогенезе пародонтита и ревматоидного артрита

В полости рта насчитывается около 700 штаммов различных микроорганизмов. В настоящее время лишь 60% из них могут культивироваться в лаборатории [19]. Их ведущая роль в этиологии ЗП уже не вызывает серьезных сомнений, но анализ микрофлоры зубных бляшек не позволяет выделить единый бактериальный патогенный фактор, вызывающий различные формы ЗП.

Среди микроорганизмов полости рта наибольшего внимания заслуживает *Porphyromonas gingivalis*, который

может играть важную роль в развитии как ПРД, так и РА, вызывая дисрегуляцию местного иммунного ответа с дальнейшей стимуляцией дисбиоза, характерной для ПРД. Более того, существует гипотеза, что механизм резорбции кости при ПРД может лежать в основе прогрессирования суставных эрозий при РА [20, 21].

В исследование T.E. Rams и соавт. [22] было включено 78 пациентов с ЗП, 86% из которых имели в ПК хотя бы одну из следующих бактерий: *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* и *Peptostreptococcus micros*. Стоит отметить, что прямое определение микроорганизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) имеет большую диагностическую ценность, чем серологические исследования: так, данные о корреляциях между титрами антител к различным бактериям ротовой полости и наличием или тяжестью ЗП оказались несколько противоречивыми. Кроме того, уровень антител в сыворотке не всегда коррелирует с уровнем антител в других местах, например в синовиальной жидкости (СЖ). Было проведено исследование уровня IgG и IgA к *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Bacteroides forsythus* и *Candida albicans* в сыворотке крови (n=116) и СЖ (n=52) пациентов с РА, в СЖ пациентов без РА (n=43) и в сыворотке здоровых доноров (n=100) [23]. Титры антител к *P. gingivalis* в подгруппах с РА и здоровых лиц существенно не различались, в то время как титры антител к *B. forsythus* в СЖ в двух группах были более высокими, а сывороточный уровень антител был ниже у больных РА, чем у здоровых доноров. На основании полученных результатов авторы выдвинули гипотезу о том, что системный антительный ответ может быть недостаточен для предотвращения распространения отдельных микроорганизмов и прогрессирования некоторых форм как ЗП, так и РА. В то же время было показано, что титры антител к нескольким микроорганизмам в сыворотке крови уменьшаются у взрослых, страдавших прогрессирующей формой ПРД, несмотря на проводимую местную терапию [24].

Как известно, курение не только провоцирует возникновение и усугубляет течение РА и ПРД, способствуя усилению роста бактерий, но и, по некоторым данным, ассоциируется с повышением уровня антител к *P. gingivalis*, особенно у пожилых курильщиков, а также с более частым выявлением *P. intermedia/nigrescens*, *P. micros* и *Fusobacterium nucleatum* [11, 25, 26]. Другой возможной причиной усиления бактериального роста, по мнению A. Contreras и соавт. [27], может быть перенесенная ранее инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Она способна увеличивать колонизацию *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. intermedia/nigrescens* и *Treponema denticola* ткани десен. Самая сильная ассоциативная связь, по данным ряда авторов, была отмечена между наличием ВЭБ в ткани десен и сопутствующим инфицированием *P. gingivalis* [27, 28]. Данный факт может объяснить тесную взаимосвязь наличия ВЭБ и/или ЦМВ с развитием тяжелого ПРД. Так, в исследовании, включавшем тестирование ткани десен при помощи ПЦР, риск развития ПРД увеличился в 5 раз при выявлении ВЭБ и в 3–5 раз — при выявлении ЦМВ [27]. Схожие данные были получены A. Kubag и соавт. [29], которые обнаружили ВЭБ у 71–89%, а ЦМВ — у 65–78% больных с тяжелой формой ЗП, тогда как ВЭБ встречался в 6% случаев, а ЦМВ отсутствовал в группе здорового контроля.

К настоящему времени проведена серия работ по изучению экспрессии ДНК бактерий пародонта в СЖ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [30, 31]. Группой норвежских ученых были получены образцы сывороток крови 16 пациентов с РА, 14 — с псориатическим артритом (ПсА) и 9 — с остеоартритом (ОА; группа контроля) для определения ДНК бактерий ротовой полости [31]. С этой целью использовалась специальная ДНК-ДНК-гибридная панель, рассчитанная на идентификацию 40 различных видов бактерий. Среднее число обнаруженных видов ДНК бактерий в сыворотке крови составило 6 в группе с РА, 5,4 — в группе с ПсА и 2 — в группе ОА. Патогенетически тесно связанные с развитием ЗП виды (*P. gingivalis* и *P. nigrescens*) были обнаружены исключительно в группах с РА и ПсА. Среднее число бактериальных видов в СЖ у пациентов с РА составило 14, при ПсА — 19, в группе контроля — 4. *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *P. intermedia* были идентифицированы исключительно в группах РА и ПсА. Уровень ДНК в СЖ у пациентов с РА и ПсА был выше, чем в сыворотке, и выше, чем в группе с ОА.

Роль иммунорегуляторных клеток и цитокинов в развитии пародонтита и ревматоидного артрита

Барьерная и защитная функции эпителия десны, как и других участков слизистой оболочки полости рта, обеспечиваются рядом факторов: значительной толщиной, наличием многочисленных межклеточных соединений, малопроницаемого, химически и механически устойчивого рогового слоя, постоянным удалением его поверхностных слоев, быстрым обновлением, выработкой противомикробных соединений (например, кальпротектина и р-дефенсинов), смачиванием слюной, которая также содержит противомикробные соединения и факторы роста. Эпителий десны вырабатывает ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП), которые препятствуют внеклеточному протеолизу, вызывающему разрушение тканей, а также протектин (CD59) — ингибитор системы комплемента, индуцирующей воспаление. Участие эпителия десны в воспалительных процессах может быть частично связано с его способностью к синтезу провоспалительных медиаторов — простагландина Е и тромбосана. Эпителий десны может активно участвовать и в специфических защитных процессах, обеспечивая реакции клеточного и гуморального иммунитета. При этом он вступает в разнообразные взаимодействия с иммунокомпетентными клетками, располагающимися преимущественно в собственной пластинке, но проникающими и в эпителиальный пласт. Наряду с этим, сами эпителиоциты, в особенности активированные (главным образом, в результате стимуляции микробными продуктами), способны частично выполнять роль иммунокомпетентных клеток. Так, активированные эпителиальные клетки при ЗП способны играть роль антигенпредставляющих клеток и экспрессировать молекулы HLA-DR. Под влиянием микробных антигенов и протеаз эпителий десны избирательно вырабатывает мощный хемокин интерлейкин 8 (ИЛ8), его рецепторы и молекулу клеточной адгезии ICAM-1, что способствует проникновению в него различных клеток и, в первую очередь, индуцирует приток нейтрофилов и Т-лимфоцитов [8]. При ПРД в тканях десен резко усилен ангиогенез, что также характерно для синовиальной оболочки суставов

при РА. Стоит также отметить, что нейтрофилы являются преобладающим пулом клеток как в синовиальной, так и в десневой жидкости. Однако содержание их в тканях десны составляет <5%, так как другие типы клеток, участвующие в процессах врожденного и адаптивного иммунитета, играют гораздо большую роль в развитии воспалительного процесса и последующей резорбции альвеолярной кости [32]. Макрофаги выделяют многочисленные цитокины, тем самым повышая степень гиперплазии сосудов (и, соответственно, выраженность кровотока десен) и поступление других типов клеток, участвующих в иммунных реакциях [33]. Дендритные клетки, стимулируемые преимущественно *P. gingivalis* [34], способствуют активации лимфоцитов, в том числе В-лимфоцитов [35]. В ткани десен при ПРД их содержание превышает концентрацию Т-клеток [36]. Некоторые Т-клетки представлены регуляторным фенотипом (T_{reg}), и процент $CD4+CD25+ T_{reg}$ увеличивается по мере усугубления тяжести ПРД, а также с ростом доли В-лимфоцитов [35]. Несмотря на присутствие T_{reg} , уровни регуляторных цитокинов, таких как ИЛ4 и ИЛ10, в десневой жидкости у пациентов с РА обычно низкие, а самая низкая их концентрация встречается у больных с тяжелым ПРД.

Наличие выраженного В-клеточного ответа (15% В-клеток и 7% Т-клеток), связанного в том числе с эффектами Т-хелперов, увеличивает выживаемость В-лимфоцитов и способствует их трансформации в плазматические клетки. Этот эффект может объяснить наличие в деснах плазматических и, как следствие, высокий уровень IgA и IgG, обнаруживаемых в десневой жидкости, в то время как IgM имеет тенденцию оставаться связанным с эпителием десен в местах развития ПРД [18, 22–24, 32, 36–38]. Эти антитела способны сдерживать рост бактерий посредством нейтрализации, опсонизации или активации комплемента. Напротив, В-клеточная активация может оказывать преимущественно пагубное воздействие на пародонт [39], поскольку В-лимфоциты являются наиболее эффективными клетками для представления антигенов Т-клеткам в десневой ткани при ПРД [40–42]. Представление антигена может вызвать чрезмерное высвобождение лиганда рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В — NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANKL) или цитокинов, стимулирующих остеокластогенез. В большинстве исследований, посвященных анализу цитокинов, было обнаружено, что уровень ИЛ1β в десневой жидкости тесно коррелирует с тяжестью ПРД [43]. Однако в некоторых исследованиях эта корреляция отсутствовала, особенно при ПРД, связанном с РА [44], поскольку уровень ИЛ1β во вновь образованных ПК был повышен только на пораженных участках десен ($p < 0,05$) [33]. Было высказано предположение о том, что специфический полиморфизм ИЛ1 может способствовать развитию ПРД. Тем не менее исследование 100 пациентов без РА с тяжелым ПРД, 100 пациентов с РА, в том числе 86 с ПРД, и 100 здоровых лиц не выявило разницы в уровне ИЛ1 у пациентов с ПРД и без него [45]. Высокий уровень ИЛ17 был обнаружен в десневой жидкости из ПК у половины пациентов с ПРД и у каждого третьего — в группе контроля [46]. Учитывая, что ИЛ17 способствует остеокластогенезу, избыточное количество этого цитокина может усиливать резорбцию альвеолярной кости. Однако у мышей, лишенных рецептора ИЛ17,

воздействие *P. gingivalis* привело к увеличению разрушения костей пародонта [47]. ИЛ17 имеет решающее значение для защиты против внеклеточных патогенов и, следовательно, может играть двойную роль в процессах развития ПРД, улучшая контроль за патогенными организмами, с одной стороны, и способствуя резорбции альвеолярной кости, в случае высвобождения в избыточных количествах, — с другой.

Исследование жидкости десен у здоровых людей и пациентов с хроническим ЗП показало, что повышение уровня RANK было специфической чертой ПРД и не отмечалось ни в группе здорового контроля, ни у пациентов с гингивитом [48]. Уровень RANKL также был повышен в тканях десен у пациентов с ЗП [49]. Степень выраженности ПРД коррелировала с уровнем RANKL и избыточной экспрессией остеопротегерина (ОПГ) [50], а также достаточно сильно — со значением отношения RANKL/ОПГ [51]. В некоторых моделях ПРД у мышей Т-клетки, по-видимому, являлись основным источником RANKL [52]. Однако В-клетки десен также могут экспрессировать большое количество RANKL на своей поверхности, что может быть достаточным для индукции резорбции альвеолярной кости. В одной из моделей ПРД, спровоцированного *A. actinomycetemcomitans*, воссозданной на крысах без вилочковой железы, была зафиксирована повышенная экспрессия RANKL на поверхности специфических клонов В-клеток, достаточная для того, чтобы вызвать резорбцию кости через механизм, который был ингибирован ОПГ [53]. В исследовании Т. Kawai и соавт. [49] было продемонстрировано, что в тканях десны здоровых людей только 20% В- и Т-лимфоцитов экспрессируют RANKL, в отличие от пациентов с ПРД, у которых уровень экспрессии достигал 50% для Т-клеток и 90% — для В-клеток. Следовательно, при наличии ПРД возможность проведения анти-В-клеточной терапии может заслуживать внимания, в частности, из-за того, что В-клетки могут стимулировать остеокласты через другие пути, такие как перераспределение ИЛ17 с одновременным повышением уровня ИЛ6 [54].

Среди всей микрофлоры ротовой полости отдельные микроорганизмы, такие как *P. gingivalis*, могут быть мощным индуктором экспрессии RANKL [55]. Интересно, что экспрессия RANKL, но не ОПГ, значимо коррелировала с увеличением количества *P. gingivalis*, что позволило выдвинуть предположение о взаимосвязи между повышенным уровнем RANKL и количеством *P. gingivalis* в тканях пародонта. В исследовании, проведенном G.N. Belibasakis и соавт. [56], было показано, что *P. gingivalis* индуцировала выработку RANKL и уменьшала экспрессию мРНК ОПГ в клетках периодонтальной связки человека, что привело к увеличению соотношения экспрессии RANKL/ОПГ. Тепловая инактивация *P. gingivalis* сопровождалась значительным снижением экспрессии мРНК RANKL. Авторы пришли к выводу, что *P. gingivalis* активирует экспрессию RANKL/ОПГ в фибробластах десен и периодонтальной связки человека, что указывает на усиленный остеокластогенный потенциал этих клеток. Компонент, ответственный за индукцию RANKL, по-видимому, является белковым, и он может регулироваться гуанидинон-аминовалериановой кислотой (ГВК). Аминокислотные последовательности, аналогичные ГВК, также могут участвовать в производстве RANKL, поскольку штаммы *P. gingivalis*, несущие мутации L-диами-

нокапроновой кислоты (лизина), не могут увеличить уровень RANKL. Применение обычных иммунодепрессантов способствует повышению содержания ОПГ (в большей степени) и снижению концентрации RANKL (в меньшей степени), что может замедлять прогрессирование ЗП [51]. Подобные эффекты могут иметь место и при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α). Так, в работе М. Vis и соавт. [57] отмечено заметное снижение уровня RANKL в сыворотке крови после терапии инфликсимабом у пациентов с РА. Однако данный эффект иФНО α еще не подтвержден, и увеличение бактериального роста, которое отмечается при использовании этих препаратов, может способствовать развитию некоторых форм гингивита [58]. Подтверждение этой гипотезы представлено в исследовании G.P. Garlet и соавт. [59], описавших модели ПРД у мышей, который был спровоцирован *A. actinomycetemcomitans*. У мышей с отсутствием рецептора ФНО р55 была в меньшей степени выражена костная резорбция, в большей — снижены экспрессия RANKL, миграция лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, что привело к пролиферации *A. actinomycetemcomitans*.

Нарушение цитруллинирования антигенов и роль *P. gingivalis* в этом процессе

P. gingivalis продуцирует фермент пептидиларгинин-деаминазу (ПАД), который отвечает за цитруллинирование различных аутоантигенов [60]. Согласно одной из гипотез, потеря толерантности к цитруллинированным антигенам с последующим образованием антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) может запускаться в пародонте под действием *P. gingivalis*. В работе А. Namevose-Poulsen и соавт. [61] не было выявлено корреляции между наличием у пациентов ПРД и АЦБ. В то же время в работе Н. Marotte и соавт. [17] наличие определенных эпитопов HLA-DR (которые в избытке обнаруживаются у пациентов с ПРД) коррелировало с высоким уровнем АЦБ. Другими авторами была обнаружена корреляция между наличием АЦБ и ПРД у пациентов с РА [62]. Так, среди 6616 пациентов, обследованных на наличие ПРД и включенных в проспективное исследование с 1996–1998 гг. в рамках предполагаемой работы по оценке дальнейшего риска развития атеромы (когорты ARIC), у 33 в последующем развился РА, включая 27 с ПРД и только 6 — без него. По результатам проведенного регрессионного анализа, наличие ПРД ассоциировалось с развитием РА (относительный риск — 2,6). При изучении особенностей групп пациентов, у которых в дальнейшем развился РА, было отмечено более значимое повышение титров АЦБ у лиц с умеренным и тяжелым ПРД по сравнению с группой пациентов без него. Аналогичные данные были представлены D.D. Ouedraogo и соавт. [12], которые выявили ассоциацию развития ПРД у пациентов с РА с титром АЦБ >100 Ед/мл, причем эта взаимосвязь была сильнее при титре АЦБ >200 Ед/мл. Крайне интересным в связи с этим представляется исследование, проведенное американскими учеными при поддержке ACR в Небраске: авторы оценивали, существует ли взаимосвязь между наличием в крови *P. gingivalis* и аутоантител, типичных для РА [63]. В исследование вошли две разнотипные когорты: первая состояла из субъектов — носителей антигена HLA-DR4, вторая — из тех, чьи родственники первой линии страдали РА. Ни один из изучаемых пациентов не удовле-

творял классификационным критериям РА ACR 1987 г. Определялись АЦБ и ревматоидный фактор (РФ; изоотипы IgA, IgM и IgG). Лица считались позитивными (n=113) при наличии у них одного и более видов РА-ассоциированных аутоантител. При выявлении АЦБ в совокупности с позитивным результатом теста на РФ как минимум в двух отдельно взятых пробах риск развития РА расценивался как высокий (n=38). Лица без аутоантител (n=171) служили группой сравнения. Оказалось, что концентрация антител к *P. gingivalis* в крови при высоком риске развития РА и у положительных по аутоантителам людей была выше, чем в группе сравнения. Эти результаты еще раз подтвердили гипотезу о том, что *P. gingivalis* может играть ключевую роль в потере толерантности к собственным антигенам и способствовать развитию РА в будущем.

Идея потери толерантности к цитруллинированным антигенам вследствие воздействия *P. gingivalis* в пораженном пародонте подтверждается обнаружением W. Nesse и соавт. [64] АЦБ в пародонте в среднем у 6 из 15 пациентов с ПРД. *P. gingivalis* может также индуцировать апоптоз некоторых лимфоцитов и изменить реакцию Т-клеток посредством экспрессии суперантигенов. Кроме того, ДНК *P. gingivalis* часто встречается в образцах СЖ у пациентов с РА. Все эти данные указывают на центральную роль *P. gingivalis* в индуцировании и сохранении РА у некоторых пациентов [65]. Другой аутоантиген, воздействующий на иммунную систему у пациентов с РА, а именно Gr39, также присутствует в тканях десен [64]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, в каких случаях и при каких обстоятельствах усиленный ответ организма на воздействие *P. gingivalis* становится достаточным для индукции производства АЦБ, а возможно, и РА. Присутствие ДНК *P. gingivalis* в СЖ может быть простым эпифеноменом, связанным с улавливанием ДНК бактерий синовиальной оболочкой. Исследование уровня *P. gingivalis* у трансгенных мышей могло бы обеспечить необходимый объем информации. Другая возможная причина наличия бактериальной ДНК в СЖ заключается в том, что потеря толерантности к цитруллинированным антигенам может развиваться только у пациентов с предшествующим или сопутствующим недостатком T_{рег}, которые контролируют иммунный ответ в десне. Во время эмбриогенеза происхождение эпителия десны аналогично эпителию тимуса, где происходит образование естественно встречающихся Т-клеток [66]. Таким образом, проведение хотя бы однократного целенаправленного обследования полости рта является необходимым для пациентов с РА, особенно для тех, кто имеет АЦБ, и предпочтительно — на ранних стадиях заболевания.

Роль *P. gingivalis* в развитии костно-деструктивных изменений при ревматоидном артрите

Важная роль ПРД и *P. gingivalis* в развитии костно-деструктивных изменений при РА активно обсуждается исследователями разных стран. Так, французские ученые в своей работе оценивали концентрацию антител к *P. gingivalis* в крови у пациентов с ранним РА (n=694), не получавших глюкокортикоиды и/или базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [67]. Титры антибактериальных антител были значительно выше у пациентов, которые никогда не курили. Среди некурящих больных

высокий уровень антител ассоциировался с большей частотой эрозивных изменений (по модифицированной шкале Шарпа). S.L. Arvikar и соавт. [68] проанализировали взаимосвязь ПРД с ранним и поздним РА. Образцы сыворотки от 50 пациентов с РА, не получавших БПВП, были протестированы с помощью иммуноферментного анализа. В качестве сравнения использовали образцы сывороток крови пациентов с поздним РА, пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) и сопоставимых по полу и возрасту здоровых людей. Уровень антител к *P. gingivalis* у пациентов с ранним РА коррелировал со стандартными биомаркерами РА и показателями активности заболевания. Кроме того, пациенты с РА вне зависимости от длительности болезни, имели более высокий титр антител к *P. gingivalis*, чем больные СЗСТ; в свою очередь, последние имели более высокие титры антител по сравнению со здоровым контролем. При сравнении с негативными по антителам к *P. gingivalis* пациентами у позитивных по этим антителам больных РА чаще обнаруживали АЦБ, а их уровень был значительно выше; содержание антител к *P. gingivalis* коррелировало с титрами АЦБ (p<0,01). Более того, позитивная по антителам к *P. gingivalis* группа имела более высокие значения РФ и тенденцию к повышению СОЭ, DAS28 и HAQ.

Пациенты с наличием «сухого синдрома» продемонстрировали большую степень отхождения десен от поверхности зубов и большее содержание дрожжевых микроорганизмов в ротовой полости. Однако повышенная частота выявления ЗП у пациентов с РА не была ассоциирована с развитием вторичного синдрома Шегрена. Не выявлена также связь первичного синдрома Шегрена с развитием ПРД и его осложнений [10, 64, 69, 70]. Отсутствие различий в степени выраженности ЗП у пациентов с сухим синдромом и без него позволило авторам сделать вывод о том, что патогенез резорбции костей пародонта может иметь общность с патогенезом развития костной деструкции при РА.

Теория, подтвержденная клинической практикой: применение генно-инженерных биологических препаратов при пародонтите

К настоящему времени в литературе имеются отдельные публикации, посвященные применению ГИБП при ПРД, в которых описывается эффективность данной терапевтической стратегии [71]. Кроме того, наличие тяжелого ПРД может указывать не только на необходимость осмотра и дальнейшего стоматологического лечения, но и на целесообразность назначения ГИБП. Уровень ФНОα в сыворотке может коррелировать с тяжестью ПРД у пациентов с РА, а терапия иФНОα может оказать благоприятное влияние на течение ПРД. Так, группой американских ученых была проведена работа по оценке влияния иФНОα на клинико-иммунологические показатели РА и ПРД [72]. В исследование было включено 10 пациентов с РА, которым регулярно проводили инфузии инфликсимаба по 200 мг (группа 1), 10 пациентов с РА, не получавших иФНОα (группа 2), и 10 здоровых людей (контроль — группа 3). Анализ полученных данных показал наибольшее значение индекса поражения десен в группе 2. В группе 1 в меньшей степени отмечалась склонность к кровоточивости при проведении зондирования, выявлена тенденция к меньшим показателям глубины зонди-

рования и зафиксированы минимальные показатели потери зубов в сравнении с другими подгруппами. Обнаружена достоверная положительная корреляция между уровнем ФНО α в секрете десен и потерей зубов. Авторы считают, что подавление активности провоспалительных цитокинов при назначении иФНО α может благоприятно повлиять на течение ПРД. J.O. Pers и соавт. [58] оценивали эффект терапии инфликсимабом при ПРД у 40 пациентов с РА. Однако проводимая терапия не уменьшила выраженность воспаления десен, несмотря на противовоспалительное воздействие препарата, которое может препятствовать увеличению бактериального роста в ПК. В то же время в двух недавних исследованиях был продемонстрирован позитивный эффект ритуксимаба и тоцилизумаба на течение ПРД у пациентов с РА [73, 74]. Эти данные свидетельствуют о том, что использование ГИБП у пациентов с РА может благоприятно повлиять на течение сопутствующего ПРД.

Подводя итоги, можно с уверенностью говорить о важной роли микробиоты в развитии РЗ, и в первую очередь – РА. Разнообразие микроорганизмов, участвующих в его патогенезе, крайне велико и на сегодняшний

момент остается до конца не изученным. Полученные к настоящему времени результаты исследований обосновывают необходимость тесного контакта ревматологов и стоматологов, а также проведения скринингового иммунологического обследования лиц с ПРД, особенно в раннем возрасте, с целью профилактики развития РА и других РЗ. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования патогенеза РА и ПРД. Выявление общих механизмов развития этих двух заболеваний может способствовать созданию препаратов, воздействующих одновременно на РА и ПРД.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):339–43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical health-care. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339–43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
2. Насонов ЕЛ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 123–37 [Nasonov EL. Application of genetically engineered biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 123–37 (In Russ.)].
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
4. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277–94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277–94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
5. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199–205 [Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):199–205 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205
6. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–14. doi: 10.1038/nature11234
7. Pischon N, Pischon T, Krüger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008 Jun;79(6):979–86. doi: 10.1902/jop.2008.070501
8. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69:137–43. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006
9. Anonymous. American academy of periodontology task force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol*. 2015;86(7):835–8. doi: 10.1902/jop.2015.157001
10. Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand*. 2005 Oct;63(5):284–93. doi: 10.1080/00016350510020043
11. Craig RG, Boylan R, Yip J, et al. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. *J Periodontol Res*. 2002;37:132–46. doi: 10.1034/j.1600-0765.2002.00031.x
12. Quedraogo DD, Tiendrebeogo J, Guiguimide PL, et al. Periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis in Sub-Saharan Africa: A case-control study. *Joint Bone Spine*. 2017 Jan;84(1):113–4. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.014. Epub 2016 Mar 17.
13. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2005 Dec;76(12):2276–85. doi: 10.1902/jop.2005.76.12.2276
14. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):70–6. Epub 2007 Nov 15.
15. Chen HH, Huang N, Chen YM, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, casecontrol study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1206–11. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201593
16. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72:779–87. doi: 10.1902/jop.2001.72.6.779
17. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:905–9. doi: 10.1136/ard.2005.036913

18. Stein J, Reichert S, Gautsch A, et al. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J Periodontol Res.* 2003;38:508-17. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.00683.x
19. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002-17. doi: 10.1128/JB.00542-10
20. Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent.* 2009 May;30(4):188-90, 192, 194 passim; quiz 198, 210.
21. Van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, et al. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002;29:1023-8. doi: 10.1034/j.1600-051X.2002.291107.x
22. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown on maintenance care. *J Clin Periodontol.* 1996;23:346-54. doi: 10.1111/j.1600-051X.1996.tb00556.x
23. Moen K, Brun JG, Madland TM, et al. Immunoglobulin G and A antibody responses to Bacteroides forsythus and Prevotella intermedia in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:1043-50.
24. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. *J Periodontol Res.* 2006;41:228-34. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00860.x
25. Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, et al. Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans. *J Periodontol.* 2003;74:1491-7. doi: 10.1902/jop.2003.74.10.1491
26. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, et al. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72:666-71. doi: 10.1902/jop.2001.72.5.666
27. Contreras A, Umeda M, Chen C, et al. Relationship between herpes viruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1999;70:478-84. doi: 10.1902/jop.1999.70.5.478
28. Slots J, Kamma JJ, Sugar C. The herpes virus – Porphyromonas gingivalis periodontitis axis. *J Periodontol Res.* 2003;38:318-23. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.00659.x
29. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontol Res.* 2005;40:97-104. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00770.x
30. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009;36:1004-10. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x
31. Moen K, Brun JG, Valen M, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:656-63.
32. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl. 6:87-107. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00820.x
33. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000;71:1535-45. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1535
34. Cutler CW, Jotwani R, Palucka KA, et al. Evidence and a novel hypothesis for the role of dendritic cells and Porphyromonas gingivalis in adult periodontitis. *J Periodontol Res.* 1999;34:406-12. doi: 10.1111/j.1600-0765.1999.tb02274.x
35. Nakajima T, Ueki-Maruyama K, Oda T, et al. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. *J Dent Res.* 2005;84:639-43. doi: 10.1177/154405910508400711
36. Zitzmann NU, Berglundh T, Lindhe J. Inflammatory lesions in the gingiva following resective/non-resective periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2005;32:139-46. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00649.x
37. Moshref M, Mashhadi-Abbass F, Sargolzaei S, et al. Extramedullary plasmocytoma of the gingiva. *Arch Iran Med.* 2007;10:91-3.
38. Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, et al. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clin Exp Immunol.* 1999;115:534-41. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00819.x
39. Nakajima T, Amanuma R, Ueki-Maruyama J, et al. CXCL13 expression and follicular dendritic cells in relation to B-cell infiltration in periodontal disease tissues. *J Periodontol Res.* 2008;43:635-41. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01042.x
40. Harada Y, Han X, Yamashita K, et al. Effect of adoptive transfer of antigen-specific B cells on periodontal bone resorption. *J Periodontol Res.* 2006;41:101-7. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00839.x
41. Gemmell E, Carter CL, Hart DN, et al. Antigen-presenting cells in human periodontal disease tissues. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17:388-93. doi: 10.1034/j.1399-302X.2002.170609.x
42. Berglundh T, Donati M, Zitzmann N. B cells in periodontitis: friends or enemies? *Periodontology.* 2007;45:51-66. doi: 10.1111/j.1600-0757.2007.00223.x
43. Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini NV. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2003;38:111-4. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.01649.x
44. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and pgE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2006;33:605-11. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00961.x
45. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, et al. The interleukin-1 and Fc gamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:2311-8. doi: 10.1902/jop.2007.070136
46. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, et al. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32:383-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00684.x
47. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood.* 2007;109:3794-802. doi: 10.1182/blood-2005-09-010116
48. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol.* 2007;34:367-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01061.x
49. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006;169:987-98. doi: 10.2353/ajpath.2006.060180
50. Lu HK, Chen YL, Chang HC, et al. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2006;41:354-60. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00883.x
51. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodontol Res.* 2007;42:287-93. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00946.x
52. Taubman MA, Valverde P, Han X, et al. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76 Suppl. 11:2033-41. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2033
53. Han X, Kawai T, Eastcott JW, et al. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol.* 2006;176:625-31. doi: 10.4049/jimmunol.176.1.625

54. Colucci S, Mori G, Brunetti G, et al. Interleukin-7 production by B lymphocytes affects the T cell-dependent osteoclast formation in an in vitro model derived from human periodontitis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18 Suppl. 3:13-9.
55. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasadam A, et al. RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. *J Periodontol*. 2007;78:1062-9. doi: 10.1902/jop.2007.060398
56. Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, et al. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by Porphyromonas gingivalis: a putative role of the Arg-gingipains. *Microb Pathog*. 2007;43:46-53. doi: 10.1016/j.micpath.2007.03.001
57. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bonemineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1495-9. doi: 10.1136/ard.2005.044198
58. Pers JO, Saraux A, Pierre R, et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2008;79:1645-51. doi: 10.1902/jop.2008.070616
59. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21:12-20. doi: 10.1111/j.1399-302X.2005.00245.x
60. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28:311-8. doi: 10.1007/s10753-004-6641-z
61. Hamevose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2006;77:280-8. doi: 10.1902/jop.2006.050051
62. Molitor JA, Alonso A, Wener MH, et al. Moderate to severe adult periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA titers: the ARIC study. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl. 10:S433.
63. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. Porphyromonas gingivalis and Disease-Related Autoantibodies in Individuals at Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11):3522-30. doi: 10.1002/art.34595
64. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, et al. The periodontium contains citrullinated proteins, PAD-2 enzymes and HC Gp-39. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl.10):S434-5.
65. Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? *Curr Drug Metab*. 2007;8:750-7. doi: 10.2174/138920007782798162
66. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Thymic Hassall's corpuscles, regulatory T cells, and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:347-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.010
67. Seror R, Gall-David S, Bonnaure-Mallet M. Association of Anti-Porphyromonas gingivalis Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(7):1729-37. doi: 10.1002/art.39118
68. Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, et al. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R109. doi: 10.1186/ar4289
69. Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V, et al. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2411-4. doi: 10.1002/art.21205
70. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren syndrome patients. *J Clin Periodontol*. 2002 Feb;29(2):92-102. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290202.x
71. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80:535-40. doi: 10.1902/jop.2009.080447
72. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009 Sep;80:1414-20. doi: 10.1902/jop.2009.090015
73. Coat J, Demoersman J, Beuzit S, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2015;42:817-23. doi: 10.1111/jcpe.12433
74. Kobayashi T, Okada M, Ito S, et al. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85:57-67. doi: 10.1902/jop.2013.120696

Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии

Нестеренко В.А.

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

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

Контакты: Вадим Андреевич Нестеренко;
swimguy91@mail.ru

Contact: Vadim Nesterenko;
swimguy91@mail.ru

Поступила 25.07.18



В.А. Нестеренко – аспирант 2-го года обучения (научные руководители: д.м.н. А.Е. Каратеев, к.м.н. М.А. Макаров)

Боль в плече, связанная с поражением околосуставных мягких тканей, является распространенной патологией и одной из наиболее частых причин обращения к ревматологам и травматологам. Основная причина развития хронической боли в плече — субакромиальный импичмент-синдром (синдром сдавливания ротаторов плеча — ССРП). Эта патология сопровождается повреждением и воспалением сухожилий мышц, определяющих основные движения в плече: надостной, подостной, подлопаточной и малой круглой. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы патофизиологии ССРП, клиническая картина этого заболевания, дифференциальная диагностика с другими болезнями и патологическими состояниями, сопровождающимися болями в плече. Для лечения ССРП используется широкий спектр медикаментозных средств: нестероидные противовоспалительные препараты, локальные инъекции глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты. В обзоре приводятся данные клинических исследований, оценивающих сравнительную эффективность этих препаратов. Особое место уделяется новой методике лечения ССРП — применению обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Приводятся последние данные о механизме действия ОТП, классификация препаратов ОТП, методика приготовления и данные клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность этого средства.

Ключевые слова: боль в плече; синдром сдавливания ротаторов плеча; дифференциальная диагностика; нестероидные противовоспалительные препараты; локальные инъекции глюкокортикоидов; гиалуроновая кислота; обогащенная тромбоцитами плазма.

Для ссылки: Нестеренко В.А. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):622-634.

PERIARTICULAR SOFT TISSUE LESION OF THE SHOULDER: PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATIONS, CURRENT APPROACHES TO THERAPY Nesterenko V.A.

Shoulder pain associated with periarticular soft tissue lesion is a common pathology and one of the most common reasons to visit rheumatologists and traumatologists. The main cause of chronic shoulder pain is subacromial impingement syndrome (shoulder rotator compression syndrome (SRCS)). This pathology is accompanied by injury and inflammation of the tendons of muscles (supraspinatus, infraspinatus, subscapularis, and teres minor ones), which determine main movements in the shoulder. This review deals with the pathophysiology of SRCS, the clinical presentations of this disease, differential diagnosis with other diseases and pathological conditions accompanied by shoulder pain. A wide range of medications, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, local glucocorticoid and hyaluronic acid injections, is used to treat SRCS. The review gives the data of clinical trials evaluating the comparative efficiency of these drugs. Special attention is paid to a new method for treating SRCS — the use of platelet-rich plasma (PRP). There are the latest data on the mechanism of action of PRP, the classification of its agents, a procedure for their preparation, and the data of clinical trials that have evaluated the efficiency and safety of this agent.

Keywords: shoulder pain; shoulder rotator compression syndrome; differential diagnosis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; local glucocorticoid injections; hyaluronic acid; platelet-rich plasma.

For reference: Nesterenko V.A. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):622-634 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-622-634

Боль в плече — широко распространенная проблема: каждый человек испытывал ее хотя бы раз в жизни [1]. Это одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. По статистике, около 16% из всех визитов к врачу в связи с заболеваниями костно-мышечной системы приходится на боли в плече, что составляет 15 случаев на 1000 населения в год [2]. Заболевания области плечевого сустава составляют от 16 до 55% среди всех поражений крупных суставов человека [3, 4].

Основная патология области плечевого сустава связана с поражением околосуставных мягких тканей — мышц, связок и суставных сумок. Собственно поражение плечевого (гленоумерального) сустава отмечается гораздо реже, оно может быть проявлением первичного или вторичного (связанного с травмами, развивающегося на фоне системных заболеваний) остеоартрита (ОА), а также воспалительным заболеванием суставов. Самой распространенной патологией области плечевого сустава (до 80% всех случаев) следует считать поражение сухожилий мышц так называемый «вращательной манжеты» плеча, которое развивается в рамках субакромиального импичмент-синдрома [3, 5, 6].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра принято выделять импичмент синдром (M75.4) и синдром сдавления ротатора плеча (M75.1) [7, 8].

В 1872 г. S. Duplay предложил термин «периартрит плечевого сустава» (в советской и российской литературе — «плечелопаточный периартрит») для описания патологии области плечевого сустава, связанной с поражением периартикулярных мягких тканей. Внедрение этого термина означало признание ведущей роли в появлении хронической боли в области плеча патологии сухожилий, связок и суставных сумок, но не самого сустава. Данный термин до последнего времени широко использовался в клинической практике и научной литературе. Однако в настоящее время он признан неудачным. «Плечелопаточный периартрит» указывает лишь на общую локализацию процесса, но не дает точной топической диагностики и не объясняет его патогенеза [9].

В 1972 г. C.S. Neer [10] предложил новую концепцию развития патологии области плечевого сустава, основанную на биомеханическом подходе. Он ввел в практику термин *subacromial impingement syndrome* (субакромиальный импичмент-синдром или синдром сдавления ротаторов плеча — ССРП). По теории C.S. Neer [10, 11], причиной боли является ущемление сухожилий мышц-ротаторов между головкой плечевой кости и акромионом. В результате длительного текущего процесса, связанного с травматизацией и хроническим воспалением, происходят дегенеративные изменения сухожилий, которые могут приводить к их разрыву.

По современным представлениям, ССРП возникает в результате ущемления сухожилий вращательной манжеты и/или расположенной в этой области синовиальной сумки между акромиально-клововидной дугой и бугорками плечевой кости при отведении и сгибании руки в диапазоне 70–120° [7, 12–14]. Наиболее часто страдает сухожилие надостной мышцы (90%), реже в процесс вовлекаются сухожилия бицепса, подостной, подлопаточной и малой круглой мышц [7].

Плечевой сустав — самый мобильный из всех суставов человеческого тела. Он способен совершать движения во всех трех плоскостях. Такую подвижность и многофунк-

циональность обеспечивает строение сустава, представляющего собой шарнир, в котором полукруглая головка плечевой кости сочленяется с суставной впадиной лопатки, имеющей грушевидную форму.

Основные движения в плечевом суставе осуществляются благодаря «вращательной манжете». Это четыре основные мышцы: надостная, подостная, подлопаточная и малая круглая, а также длинная головка бицепса и комплекс вспомогательных мышц (дельтовидная, большая круглая, широчайшая мышца спины, большая и малая грудные мышцы, клововидно-плечевая мышца), обеспечивающих полный объем движений во всех трех плоскостях (суммарно — вращение).

Надостная мышца берет начало в надостной ямке лопатки и прикрепляется к большому бугорку плечевой кости, обеспечивая отведение плеча от 0° до 180°. Подостная мышца начинается в подостной ямке лопатки и крепится к большому бугорку плечевой кости, осуществляя наружную ротацию плеча. Малая круглая мышца начинается от латерального края лопатки, проходит от уровня подсуставного бугорка до нижнего угла кости, крепится к нижнему краю большого бугорка. Ее функция аналогична подостной мышце — она осуществляет наружную ротацию плеча. Подлопаточная мышца разделяется на два слоя. Глубокие пучки начинаются от реберной поверхности лопатки, а поверхностные — от подлопаточной фасции, которая прикрепляется к краям подлопаточной ямки. Эти пучки объединяются в сухожилие и следуют к малому бугорку плечевой кости. Подлопаточная мышца ответственна за внутреннюю ротацию плеча [15, 16]. Именно эти четыре мышцы испытывают повреждение при ССРП.

Важное значение в развитии данного синдрома придается особенностям строения костных структур, в частности, ключичной части акромиона, которая может способствовать сдавлению мышечно-сухожильного комплекса. В литературе описаны пять типов строения акромиона и три варианта собственно акромиального отростка: I — плоский (*flat undersurface*), II — изогнутый (*curved undersurface*), III — крючкообразный (*hooked*). Причиной ССРП могут стать II и III варианты [17, 18].

Для понимания патогенеза хронического ССРП следует учитывать особенности гистологии и метаболизма ткани сухожилий — основной «мишени» патологического процесса [19, 20]. Это плотные, организованные эластиновые (1–3%) и коллагеновые (80–90%) волокна, формирующие тяжи, окруженные фиброзной оболочкой (перитендон). Такое строение позволяет совершать внутренние скользкие движения (в пределах перитендона), которые облегчаются жидкостью, содержащей протеогликановые комплексы и близкой по составу к синовиальной жидкости сустава [21–24]. Эффективность функционирования сухожилия зависит от активного кровоснабжения и метаболизма перитендона, поскольку васкуляризация коллагеновой ткани относительно низкая [25]. «Слабым местом» сухожилия является энтезис — область, где коллагеновые волокна крепятся к надкостнице или хрящу, а концентрация кровеносных сосудов и лимфоидной ткани существенно выше, чем в других отделах перитендона. Травматизация и дегенеративные изменения волокон происходят именно в энтезисе [21–24, 26]. Этот факт подтверждает исследование M. Benjamin и D. McGonagle [27], которые показали явные гистологические признаки воспаления в этой области в 85% случа-

ев в ходе 60 аутопсий. Именно с энтезиса воспалительные изменения распространяются на сухожилие [28].

Микротравматизация индуцирует воспалительный процесс, в результате которого формируется отек в области энтезиса и на протяжении прилегающего участка сухожилия. При сдавлении сухожилия также повреждаются нервные волокна, иннервирующие ту или иную часть мышц и связок [29, 30]. При этом запускается воспалительный каскад, включающий синтез цитокинов [таких как интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α)], лейкотриенов, простагландина E2 (ПГЕ2), биогенных аминов. Эти субстанции формируют местный воспалительный отек и активируют болевые рецепторы [31–33]. Открываются потенциалзависимые Ca^{++} каналы пресинаптической мембраны и происходит выделение основного медиатора передачи импульса — ацетилхолина, который вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны. Происходит активация ноцицепторов, и по афферентным волокнам периферических нервов болевой импульс передается в спинной, а затем в головной мозг, где формируется ощущение боли [34].

Основными факторами риска ССРП считаются ожирение, чрезмерные физические нагрузки, патология эндокринной системы, в частности сахарный диабет (СД). Роль СД определяется тем, что наличие микро- и макроангиопатии, а также полиневропатии, свойственных этому заболеванию, существенно снижают устойчивость ткани сухожилия к повреждению. В основе ангиопатий лежит негативное влияние гипергликемии на кровеносные сосуды [35]. За счет повышения концентрации глюкозы и продуктов ее окисления происходит отложение в сосудистой стенке многоатомных сахароспиртов, таких как сорбит, маннит и др., которые разрушительно действуют на структуру стенки сосуда. Повышается синтез продуктов базальных мембран клеток — ламинина и фибронектина. Эти компоненты имеют большое значение в построении ткани сосуда и функционировании клетки. При их недостатке возникают изменения в матриксе клеток и развиваются различные формы дистрофии. Происходит активация альдоредуктазы, которая участвует в гликозилировании сосудистой стенки и инфильтрации ее белками острой фазы. Они, в свою очередь, снижают синтез эндотелиального фактора оксида азота, который является вазодилататором. В результате снижения синтеза дилататоров открываются ионные каналы и происходит стойкая, а иногда и необратимая вазоконстрикция в локусах, подверженных токсическому действию глюкозы. Возникает ишемия тканей в области повреждения сосудов. Также в процессе неферментного гликирования образуются измененные белки, накапливающиеся в коллагене, эластине, миелине. Гликозилированные белки нарушают метаболизм и регенерацию тканей, что приводит к существенным структурным изменениям костной, хрящевой, мышечной, нервной и других тканей организма [35, 36].

ССРП имеет рецидивирующее течение и склонность к хронизации [37–39]. Выделяют три стадии этого заболевания. На первой стадии, непосредственно после сдавления сухожилия, в его ткани возникают кровоизлияние и отек. Пациенты испытывают резкую болезненность при движениях и в покое, возможно припухание и повышение локальной температуры в области надплечья. Боль существенно ограничивает подвижность сустава. Больные не мо-

гут лежать и спать на пораженной стороне, отмечаются выраженные ночные боли. Продолжительность этого периода варьирует от 7 до 14 дней.

Вторая стадия характеризуется развитием фиброза, который вызывает утолщение и снижение прочности сухожилия, при этом могут возникать его микроразрывы. Интенсивность боли в покое и ночью постепенно уменьшается, она имеет «тянущий» и «ноющий» характер. При движении боль может быть достаточно сильной, она появляется при отведении руки от 60° до 180°. Такое состояние длится от 1 до 3 мес.

Позднее появляются дегенеративные изменения в области энтезисов, вовлекающие субхондральную кость большого бугорка плеча и нижней поверхности акромиона. Могут возникать частичные и полные разрывы сухожилий ротаторов плеча. Основные жалобы пациентов на этой стадии связаны с ограничением движений в плечевом суставе. Боль в покое не проявляется, исчезают ночные боли, а в некоторых случаях — и боли при движениях. Появляется атрофия дельтовидной мышцы вследствие длительного охранительного режима. Такой процесс может протекать до 3 мес и более [40–42]. Следует отметить, что на всех трех стадиях не характерно наличие признаков системной воспалительной активности — лихорадки, повышения температуры, значительного повышения СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоза [43].

Диагноз ССРП основывается на данных анамнеза (выявлении факта «импичмента») и объективного обследования больного. Основным диагностическим критерием является наличие локальной боли в субакромиальной области, которую провоцирует активное движение с участием пораженных мышц. При этом топическая диагностика — определение вовлеченной в процесс мышцы — проводится с помощью специальных тестов, оценивающих наличие функциональных нарушений и болезненности в конкретных структурах опорно-двигательного аппарата.

Патогномоничные проявления ССРП могут быть обнаружены с помощью теста Нира. Он описан в двух вариантах. Первый представляет собой клиническое тестирование и называется «симптом импичмента Neer». Для проведения этого теста врач фиксирует лопатку пациента одной рукой, а другой активно смещает руку пациента вперед, вверх и медиально в лопаточной плоскости. При наличии импичмент-синдрома, субакромиального сращения или повреждения у передненижнего края акромиального отростка пациент отмечает сильную боль (импичмент-тест). Второй вариант теста дополняется пробным введением анестетика в субакромиальную сумку. Если после введения анестетика боль, связанная с активными и пассивными движениями, полностью купируется, диагноз ССРП считается подтвержденным [44, 45].

Существует широкий спектр дополнительных тестов, которые могут помочь установить правильный диагноз [28, 46, 47] (см. таблицу).

Дополнительную информацию для диагностики ССРП дают инструментальные методы. Для исключения костных дефектов, наличия или отсутствия кальцинатов и определения формы акромиона используется рентгенологическое исследование (снимок в переднезадней проекции). Состояние сухожилий мышц (отек, травма, разрыв) можно оценить с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). К сожалению, данный метод не обладает высокой

специфичностью. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет более точно определить патологию мягких тканей.

Существует МРТ-классификация изменений при ССРП:

0 — отсутствие морфологических изменений;

I — повышение интенсивности сигнала от сухожилий без изменений их толщины и надрывов;

II — повышение интенсивности сигнала с неровностью поверхности и утончением сухожилий;

III — полный разрыв сухожилия надостной мышцы (или других мышц вращательной манжеты) [48, 49].

Данные лабораторных исследований неспецифичны. При ССРП не отмечается существенной системной воспалительной активности (возможно кратковременное небольшое повышение уровня СРБ, маркеров деструкции хряща и кости). Лабораторные данные важны для дифференциальной диагностики.

Следует дифференцировать ССРП с рядом других заболеваний, при которых отмечаются боли в области плечевого сустава. Так, требуется исключение такого заболевания, как адгезивный капсулит (АК). АК чаще встречается у женщин 40–60 лет и ассоциирован с СД 2-го типа и гипертиреозом. Эта болезнь характеризуется прогрессирующим воспалением, фиброзом и уплотнением капсулы плечевого сустава. Его отличает стадийное течение: на первой стадии — воспаление (гиперпродукция ИЛ1, ИЛ6, ПГ, ФНО), затем фиброз и гиалиноз. Для АК характерна типичная УЗ-, МРТ- и артроскопическая картина — уплотнение и уменьшение объема капсулы плечевого сустава, связанное со значительным уплотнением синовиальной оболочки. Отличительной особенностью АК является снижение интенсивности болевого синдрома при постепенном нарастании ограничения движений. На поздней стадии отмечается практически полная невозможность движений в суставе («замороженное плечо») [2, 50].

Помимо этого нередко встречается кальцифицирующий тендинит — идиопатическое или вторичное заболевание, которое характеризуется формированием массивных депозитов кристаллов пирофосфата кальция в области сухожилий. Болезнь протекает стадийно: сначала отмечается выраженная воспалительная боль (стадия прекальцификации), затем боль стихает и нарастает нарушения функции (стадия кальцификации), а затем, через 6–24 мес, наступают самопроизвольное разрешение процесса (рассасывание депозитов кальция). Диагноз этого заболевания основывается на выявлении типичной рентгенологической картины [51].

Важное место в дифференциальной диагностике причин боли в плече имеет ОА плечевого (гленоумерального) сустава. Его отличает стадийное течение: на первой стадии — воспаление (гиперпродукция ИЛ1, ИЛ6, ПГ, ФНО), затем фиброз и гиалиноз. Для АК характерна типичная УЗ-, МРТ- и артроскопическая картина — уплотнение и уменьшение объема капсулы плечевого сустава, связанное со значительным уплотнением синовиальной оболочки. Отличительной особенностью АК является снижение интенсивности болевого синдрома при постепенном нарастании ограничения движений. На поздней стадии отмечается практически полная невозможность движений в суставе («замороженное плечо») [2, 50].

Важное место в дифференциальной диагностике причин боли в плече имеет ОА плечевого (гленоумерального) сустава.

Тесты, используемые для диагностики ССРП

Тест (автор или название)	Описание теста	Выявление патологии, оценка
Болезненная дуга Дуоборна	Рука пассивно и активно отводится от начального положения вдоль туловища	Боль, появляющаяся при отведении между 70° и 120°, является симптомом повреждения сухожилия надостной мышцы, которое подвергается компрессии между большим бугорком плечевой кости и акромионом (субакромиальный импичмент)
Тест Дуоборна на субакромиальный бурсит	Врач пальпирует переднелатеральную субакромиальную область II–V пальцами и расширяет субакромиальное пространство, пассивно разгибая или переразгибая руку пациента своей второй рукой и смещая головку плеча I пальцем кпереди. Это также дает возможность пальпировать верхнюю часть вращательной манжеты и ее прикрепление к большому бугорку плечевой кости	Локальная болезненность при пальпации субакромиального пространства подтверждает патологию субакромиальной сумки, но также может указывать на повреждение вращательной манжеты
Тест надостной мышцы Jobe	При разогнутом предплечье рука пациента устанавливается в положении отведения 90°, горизонтального сгибания 30° и во внутренней ротации. Врач просит удерживать руку в этом положении и надавливает сверху на проксимальный отдел плеча. Оценка: если этот тест вызывает значительную боль и пациент не может самостоятельно удерживать отведенную на 90° руку против силы тяжести, это называется положительным симптомом падающей руки	Верхние порции вращательной манжеты (сухожилие надостной мышцы) оцениваются преимущественно в положении внутренней ротации (I палец опущен вниз), а состояние передней порции манжеты — в положении наружной ротации
Тест Хокинса	Поднять руку вперед до горизонтального уровня, предплечье согнуто на 90° и направлено вверх. Затем повернуть руку внутрь (развернуть предплечье до горизонтального уровня)	Появление боли указывает на повреждение/тендинит сухожилий мышц вращательной манжеты
Тест «падения руки»	Врач отводит руку пациента примерно на 160°, а затем просит медленно опустить ее	Невозможность контролировать падение руки указывает на повреждение сухожилий вращательной манжеты
Тест «пустой банки»	Руки пациента отведены на 90° и согнуты вперед на 30° с опущенными вниз большими пальцами. Врач сверху давит на руки пациента, а пациент активно сопротивляется его усилию	Боль или слабость указывает на поражение надостной мышцы
Тест наружной ротации	Руки пациента прижаты к бокам, локти согнуты под углом 90°. Пациент пытается развернуть предплечья кнаружи, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение подостной или малой круглой мышцы
Тест подлопаточной мышцы	Врач заводит согнутую руку пациента за его спину. Пациент старается повернуть руку, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение подлопаточной мышцы
Тест Спиды (Speed's)	Прямая рука пациента поднята вперед, ладонь развернута вверх. Пациент старается удержать руку в таком положении, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение сухожилия длинной головки бицепса

ного) сустава. При ОА поражается сам сустав — синовия, хрящ, субхондральная кость, боль вызывает любое движение в плечевом суставе. Возникает ограничение движений (в дебюте — наружная ротация). При движении и пальпации определяется характерный хруст («крепитация»). Для ОА типична связь с перенесенной травмой или регулярной нагрузкой на плечевой сустав (спорт, профессиональные вредности). Диагноз ставится на основании анализа симптомов и наличия типичной рентгенологической картины — сужения суставной щели, остеофитов, субхондрального склероза [52].

ОА акромиально-ключичного сустава часто протекает вместе с ОА плечевого сустава, но может быть и самостоятельной патологией. Для этого заболевания характерны ограничение приведения руки («перекрестный тест»), локальная боль в области акромиально-ключичного сустава и крепитация при пальпации. Имеется связь с травмой, регулярной нагрузкой на область плечевого сустава (спортивной или профессиональной). Диагноз основывается на наличии характерной клинической и рентгенологической картины ОА этого сустава [53].

Появление острой боли в плече требует исключения артрита плечевого сустава. Эта патология может носить септический характер, возникать при воспалительных и метаболических ревматических заболеваниях. Для инфекционного артрита характерны выраженный суставной выпот (синовит, видимая деформация сустава), локальная гипертермия и гиперемия, признаки системного воспаления — лихорадка, повышение температуры, повышение СОЭ и уровня СРБ [2, 29].

У пациентов старшей возрастной группы причиной сильной боли в области плеча может быть ревматическая полимиалгия. Это системное воспалительное ревматическое заболевание имеет ярко выраженную клиническую картину: резкая локальная боль, симметричное вовлечение области плеча и надплечья, области бедер, значительное повышение СОЭ и концентрации СРБ, нередкое сочетание с височным артериитом [2, 29].

Еще одно заболевание, которое может стать причиной интенсивных болей в плечевом суставе, — остеосаркома. Для онкологической патологии характерны постоянно прогрессирующая боль и нарушение функции, развивается анемия, появляются лихорадка, лимфаденопатия, снижение массы тела, повышение СОЭ и уровня СРБ [2, 29].

Дифференциальная диагностика ССРП требует также исключения патологии, не связанной с областью плечевого сустава. В ряде случаев боль иррадирует туда из шеи и верхней трети грудного отдела позвоночника. Это может быть, в частности, шейная радикулопатия, которая обусловлена грыжей диска, стенозом позвоночного канала, последствиями травм или дегенеративных изменений. Клиническая картина проявляется невропатической болью, гипостезией, мышечной слабостью в области плеча и по всей длине верхней конечности. Необходимо также исключать «фасеточный синдром» (ФС) — ОА дугоотростчатых суставов, при котором боль провоцирует движение в шейном отделе позвоночника. Для выявления ФС используются клиническое исследование, оценка рентгенограмм шейного отдела позвоночника и диагностическое введение анестетика в область фасеточного сустава. Достаточно часто причиной боли в области шеи и надплечья становится миофасциальный синдром (МФС), который проявляется местной или распространенной мышечной болью. Харак-

терным признаком МФС является локальное болезненное уплотнение мышечной ткани — «триггерные точки», пальпация которых провоцирует боль по ходу соответствующей мышцы. В отличие от ССРП, в случаях радикулопатии, ФС и МФС отсутствуют боли при активных и пассивных движениях в собственно плечевом суставе [46, 54, 55].

Лечение

Целью лечения ССРП являются купирование боли, восстановление функции и предотвращение рецидивов или хронизации патологии. На начальных стадиях (I и II) возможна компенсация при помощи консервативной терапии, если же она не дает желаемого эффекта на III стадии, приходится применять оперативное вмешательство.

Несмотря на разработку эффективных хирургических методов лечения ССРП, доля данных пациентов, в лечении которых использовались оперативные методы, невелика. Основная масса зарубежных исследователей сходится во мнении, что оперировать необходимо тогда, когда исчерпаны возможности консервативного лечения, это и является показанием к хирургическому вмешательству [42, 45, 49, 57].

Для лечения ССРП широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Механизм их действия связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ), благодаря которому происходит синтез одной из главных групп медиаторов воспаления — ПГ. Снижение образования ПГ уменьшает сенситизацию периферических болевых рецепторов и снижает возбудимость центральных нейронов ноцицептивной системы. Помимо действия на ЦОГ, для НПВП описаны такие фармакологические эффекты, как опосредованная блокада ионотропного рецептора глутамата (NMDA), изменение конформации α -субъединиц G-белка, снижение синтеза лейкотриенов и других нейромедиаторов, опосредованная блокада экспрессии ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α , усиление эндорфиновой антиноцицептивной активности и др. [57–59].

Следует отметить, что хорошо организованные рандомизированные клинические исследования (РКИ) дали спорные результаты применения НПВП при ССРП. Так, J. Boudreault и соавт. [60] провели метаанализ 12 РКИ и показали, что уменьшение боли в среднем составляет 2,69 см [95% доверительный интервал (ДИ) 1,96–3,41] по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Авторы оценили этот эффект как небольшой и кратковременный, что требует поиска более эффективных методов лечения. В качестве примера оценки эффективности НПВП при ССРП можно привести исследование M. Petgi и соавт. [61]. Они сравнили эффективность целекоксиба 400 мг, napроксена 1000 мг и плацебо (ПЛ) у 306 больных ССРП. Согласно полученным данным, в среднем уменьшение боли через 14 дней составило $-35,0 \pm 3,06$, $-27,7 \pm 2,75$ и $-25,0 \pm 3,05$ мм ВАШ соответственно. Отличие от ПЛ было достоверным только для целекоксиба ($p < 0,05$), но не для napроксена. В другом РКИ M. Dougados и соавт. [62] сравнили действие рофекоксиба 50 мг/сут, диклофенака 150 мг/сут и ПЛ у 371 больного ССРП. Суммарное число больных с существенным улучшением после 7 дней лечения составило соответственно 54; 56 и 38% (рофекоксиб и диклофенак были достоверно более эффективны, чем ПЛ; $p = 0,0070$ и $p = 0,0239$). Тем не менее у 35% больных в группе рофекоксиба и 22% больных в группе диклофенака возникла потребность в локальной инъекции глюкокортикоидов (ГК).

Инъекции ГК, которые у некоторых пациентов вводятся в сочетании с анестетиком, достаточно широко применяются при ССРП. После введения ГК проходят через мембрану клетки и в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Подавляется синтез ПГ и лейкотриенов, отвечающих за развитие воспалительной реакции. Следует учитывать, что до конца механизм действия ГК не изучен [63]. Однако данная методика имеет как положительные, так и отрицательные стороны.

Следует отметить, что многие ученые, ориентируясь на данные РКИ и соответствующих метаанализов, отмечают спорные результаты применения противовоспалительных препаратов при ССРП. Так, X.Q. Zheng и соавт. [64] сравнили влияние НПВП и ГК на боли в плечевом суставе по данным метаанализа 6 РКИ ($n=267$). Через 6 нед результаты лечения НПВП уступали ГК: снижение боли по ВАШ составило $46,6 \pm 25,22$, для ГК $50,4 \pm 36$ мм. При этом диапазон движений (он измерялся с помощью гониометра) незначительно изменился на фоне приема как НПВП, так и ГК. В другой метаанализ, где также сравнивали влияние ГК и НПВП на боль и функцию плечевого сустава, были включены 8 РКИ ($n=465$). По сравнению с инъекциями ГК, пероральные НПВП оказались менее эффективны через 4 и 6 нед в плане функционального улучшения, при этом существенной разницы в облегчении болевого синдрома и осложнений не выявлено. Для ГК показатели составили: стандартизованное среднее различие 0,61 (95% ДИ 0,08–1,14; $p<0,01$), а для НПВП – 0,45 (95% ДИ 0,50–1,40; $p<0,00001$). Инъекции ГК, по сравнению с пероральными НПВП, обеспечивают чуть более выраженное улучшение функции плеча без превосходства в купировании боли или риске развития осложнений в период от 4 до 6 нед [67]. J. Boudreault и соавт. [60] в своем метаанализе подтверждают кратковременный эффект применения ПНВП и ГК при повреждениях вращательной манжеты плеча (объединенная стандартизованная средняя разница между НПВП и ГК: 0,09; 95% ДИ от -0,25 до 0,44). Т. Cook и соавт. [66] изучали эффективность инъекций ГК и блокады надлопаточного нерва, сравнивая данные 13 РКИ с участием 1013 пациентов. Через 8 нед наблюдения существенных различий в уровне боли и объема движения выявлено не было. Положительные результаты после введения ГК в субакромиальное пространство отметил F. Brandi у 56 пациентов с ССРП, которые получали субакромиальные инъекции ГК. Так, через после 6 нед с момента последней инъекции интенсивность боли по ВАШ снизилась с 59 ± 5 до 33 ± 6 мм [67]. Н. Goksu и соавт. [68], проводившие инъекции ГК 61 пациенту с болью в плече, отметили через 4 нед значительное снижение болевого синдрома ($p<0,05$).

Применение ГК связано с определенным риском неблагоприятных реакций (НР). На основании гистологического исследования было выявлено негативное влияние этих препаратов на ткани сухожилий: наблюдались потеря коллагеновой организации, увеличение некроза коллагена, снижение пролиферации и жизнеспособности фибробластов, синтеза коллагена и ускорение апоптоза [69]. Многие эксперты делают вывод о непродолжительности эффекта НПВП и ГК, который сохраняется не более 1–4 нед, неполном улучшении или даже отсутствии такового в ряде случаев, риске разрыва сухожилий при повторных инъекциях ГК [70].

Это заставляет искать новые, более эффективные и безопасные методы лечения ССРП. В последние годы все

большую популярность набирает использование препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). ГлК, которая хорошо известна травматологам и ревматологам как одно из наиболее важных средств для лечения ОА крупных суставов, сейчас все шире применяется для лечения энтезопатий и тендинитов [71–73].

Имеются данные, свидетельствующие о хорошем лечебном потенциале ГлК при энтезопатии и тендинитах, о более длительном эффекте и лучшей переносимости ГлК, в сравнении с ГК [74]. Так, российские исследователи М.И. Удовика и соавт. [75] сравнили действие периапартулярного введения ГлК и ГК в комбинации с анестетиком у 210 больных с различной патологией околоуставных мягких тканей, включая ССРП. У пациентов обеих групп к концу курса терапии отмечено значительное уменьшение боли и улучшение общего состояния. Однако эффект был выше и продолжительнее в группе ГлК, чем ГК: боль по ВАШ через 12 и 24 нед снизилась с $78,38 \pm 1,35$ и $71,62 \pm 7,35$ мм до $19,5 \pm 7,35$ и $37,06 \pm 7,58$ мм (12 нед) и $7,36 \pm 1,24$ и $31,32 \pm 7,03$ мм (24 нед; различия достоверны на обоих сроках наблюдения; $p<0,001$). При этом у пациентов основной группы, получивших две периапартулярные инъекции ГлК, не было отмечено серьезных НР.

В то же время исследования, изучавшие эффективность ГлК собственно при ССРП, показали спорные результаты. Так, L.I. Penning и соавт. [76] сравнили действие ГК (триамцинолон), ГлК и ПЛ у 159 больных ССРП, причем каждый пациент получил три последовательные инъекции (вначале, через 3 и 6 нед). В группе ГК эффект был наиболее высок, причем снижение боли оказалось максимальным в первые 3 нед после первой инъекции: с 5,8 до 4,2 см по 10-сантиметровой ВАШ. В группах ГлК и ПЛ боль снизилась с 6,1 до 5,4 см и с 5,9 до 4,8 см ($p=0,013$). После второй и третьей инъекций эффект ГК возрастал: уровень боли через 6 и 9 нед составил соответственно 3,2 и 2,7 см. В группе ГлК уровень боли на тех же сроках наблюдения составил 4,6 и 4,7 см, в группе ПЛ – 4,1 и 3,6 см.

Одна из наиболее масштабных работ по оценке действия ГлК при боли в плече была выполнена Т. Blaine и соавт. [77]. В ходе этого исследования 660 пациентов получили по пять еженедельных инъекций низкомолекулярной ГлК (1-я группа), по три инъекции ГлК + две инъекции ПЛ (2-я группа) или пять инъекций ПЛ. Нужно заметить, что изучаемая группа была неоднородна и включала больных с гленохумеральным ОА, ССРП и адгезивным капсулитом. Согласно полученным данным, три и пять инъекций ГлК показали более значимое (хотя и небольшое) отличие от ПЛ по уменьшению боли через 6 мес наблюдения: она снизилась на 30,9; 27,8 и 23,6 мм ($p<0,05$). Но отличие оказалось статистически значимым лишь у пациентов с ОА, а у лиц с патологией мягких тканей (ССРП и адгезивный капсулит) отсутствовало.

По данным метаанализа 19 РКИ ($n=2120$), в которых изучалась эффективность локальных инъекций ГлК при хронической боли в плече, это средство обеспечивало статистически значимое снижение боли и улучшение функции, по сравнению с ПЛ. Правда, это отличие было относительно небольшим и отмечено при изучении смешанной популяции пациентов с различной патологией плеча. Стандартизованное среднее различие по уменьшению боли составило 0,39 (95% ДИ 0,26–0,53), по улучшению функции – 0,36 (95% ДИ 0,01–0,71). Результаты этого

метаанализа также показали небольшое преимущество ГЛК в сравнении с ГК. Ценным преимуществом ГЛК было почти полное отсутствие серьезных НР [78].

Новым направлением в лечении ССРП стало применение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Это биологический продукт, приготовленный из собственной крови пациента в ходе ее центрифугирования. Как известно, при гравитационном разделении крови образуются три фракции — плазма, концентрат тромбоцитов и лейкоцитов и эритроциты. Для лечения используется вторая фракция, плазма с большим содержанием тромбоцитов (более 1 млн на 1 мкл) [79, 80].

История применения ОТП насчитывает свыше 100 лет. В 1898 г. в США E. Grafstrom и Elfstrom впервые в мире произвели инъекции аутологичной крови в растворе поваренной соли при лечении пневмонии и туберкулеза. В 1905 г. немецкий хирург Август Бир применял инъекции аутокрови при самых различных патологических состояниях. В конце 80-х годов XX в. R.E. Marx и соавт. одними из первых стали применять плазму в виде геля. Технология изготовления геля с богатым содержанием тромбоцитов была разработана в компании Harvest Technologist (США) и предлагалась сначала преимущественно стоматологам [81].

Начало широкого использования ОТП относится к 90-м годам прошлого века, когда это средство оказалось наиболее приемлемым и эффективным для лечения спортивных травм. В отличие от ГК, ОТП можно использовать у активных атлетов (нет проблем с антидопинговым контролем). Кроме того, ОТП укрепляет ткань сухожилия, в отличие от ГК, которые снижают ее устойчивость к нагрузкам.

В последнее десятилетие ОТП стали широко использовать при лечении поражения околосуставных мягких тканей, в том числе ССРП, не связанного со спортивными травмами [82–84].

По современным представлениям, основной механизм действия ОТП связан со стимуляцией регенерации поврежденной ткани. Тромбоциты являются естественными источником широкого спектра биологически активных субстанций, прежде всего, факторов роста (ФР), которые способны моделировать иммунное воспаление и активировать процессы естественного восстановления специализированной ткани. ОТП усиливает миграцию и пролиферацию клеток, ускоряет ангиогенез и дифференцировку клеток, активирует стволовые клетки [85–89], стимулирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов, хондроцитов и остеобластов. В тромбоцитах содержатся следующие ФР: IGF (инсулиноподобный ФР), PDGF-BB (тромбоцитарный ФР), EGF (эпидермальный ФР), FGF (ФР фибробластов), TGFβ («семейство» трансформирующего ФР), PDGF (тромбоцитарный ФР эндотелиальных клеток), VEGF (сосудистый эндотелиальный ФР), HGF (ФР гепатоцитов), SDF-1α (CXCL12; стромальный фактор), 1.PLGF-1/-2 (плацентарные ФР). В тромбоцитах также содержатся тромбоспондин, остеоонектин «культуральный шоковый протеин» и другие биологически активные соединения [90].

При активации ОТП происходит лизис тромбоцитов, при котором активные ФР оказываются в действующем препарате [91]. Параллельно с лизисом тромбоцитов формируется фибриновая сеть, которая связывает белки плазмы, в том числе витронектин, фибронектин, фактор фон

Виллебранда и тромбоспондин, а также ФР, формируя активные молекулярные комплексы [92–95]. Некоторые из белковых структур имеют последовательности RGD (аргинин — глицин — аспарагиновая кислота), которая распознается интегринами — гетеродимерами из полипептидных цепей α и β, расположенными на поверхности клеточной мембраны. Контакт молекулярных комплексов, содержащих ФР, и интегринов, запускает процесс морфогенеза ткани [96–99].

Важно отметить, что биологические свойства ОТП во многом определяются методикой приготовления препарата. В частности, одним из способов активации ОТП (разрушения тромбоцитов) является цикл ее замораживания и размораживания. Однако нет единого мнения, какой препарат ОТП оказывает более значимое пролиферативное действие — после однократного или повторного цикла криодеструкции (лизат или релизат) [100–104].

Свойства ОТП также зависят от длительности и скорости центрифугирования, влияющих на достижение оптимального соотношения концентрации тромбоцитов и лейкоцитов [105, 106]. Показано, что увеличение концентрации тромбоцитов в ОТП на 5–10% существенно повышает темпы пролиферации поврежденных тканей [107].

Поскольку ОТП готовится из аутологичной крови, свойства препарата могут существенно отличаться из-за индивидуальных особенностей пациента. Так, обсуждается тема более низкой активности ОТП у лиц пожилого возраста в сравнении с молодыми людьми, что связано с возрастными изменениями концентрацией ФР в тромбоцитах, а также особенностями формирования активных белковых комплексов и их взаимодействия с мембранными структурами [108, 109].

Классическая методика получения ОТП представляет собой двухэтапное центрифугирование 10–40 мл аутологичной периферической крови. При этом удаляются наиболее тяжелые форменные элементы — эритроциты и лейкоциты, а тромбоциты остаются в «надосадке». При втором центрифугировании оставшиеся клеточные элементы оседают на дно пробирки, а плазма проходит через специальный фильтр, при этом концентрация тромбоцитов повышается в 3–5 раз. Весь процесс занимает около 10 мин. Затем в препарат ОТП добавляется активатор тромбоцитов, способствующий их активации и лизису [86]. Различие между системами получения ОТП заключается в использовании антикоагулянтов, скорости и продолжительности центрифугирования, типе активатора тромбоцитов. Исследования показали, что количество тромбоцитов, необходимое для получения оптимального регенераторного эффекта, находится в интервале 500–1700 тыс. клеток в 1 мкл. Концентрация ниже 380 тыс. клеток в 1 мкл значительно снижает эффективность, а выше 1800 тыс. клеток в 1 мкл может оказывать парадоксальное ингибирующее действие [110]. Существует классификация ОТП с учетом влияющих на ее состав факторов [111]:

- Poor Platelet-Rich Plasma (P-PRP) — плазма с низким содержанием лейкоцитов, которая в основном применяется для лечения патологии опорно-двигательного аппарата;
- Leukocyte-Platelet-Rich Plasma (L-PRP) — плазма с высоким содержанием лейкоцитов, которая используется для местных аппликаций на раневые поверхности;

- Leukocyte-Pure Platelet-Rich Fibrin (LP-PRF) – фибриновый матрикс с низким содержанием лейкоцитов. Его применяют в челюстно-лицевой и пластической хирургии. Учитывая плотность полученного препарата, он хорошо подходит для заполнения тканевых дефектов;
- Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (LR-PRF) – фибриновый матрикс с высоким содержанием лейкоцитов, который также применяется при заполнении тканевых дефектов, однако наличие лейкоцитов обеспечивает антибактериальный эффект при возможном инфицировании [112, 113].

Современные коммерческие системы ОТП представляют полный цикл приготовления этого средства. Так, компания Arthrex предлагает двойной шприц с готовым активатором тромбоцитов – хлоридом кальция. Центрифугирование 15 мл крови пациента проводится при скорости 1500 об/мин в течение 5 мин, что позволяет разделить ее на два слоя – содержащий эритроциты и лейкоциты и содержащий плазму с тромбоцитами. ОТП удаляется вторым шприцем [114]. Компания «Русвиск» разработала приборку YCELLBIO, в которой 15 мл венозной крови смешивается с 1,5 мл антикоагулянта. Контейнер центрифугируется при скорости 3200 об/мин в течение 4 мин, затем взвесь при помощи клапана опускается до установленного уровня и повторно центрифугируется при скорости 3200 об/мин в течение 4 мин [114]. Компания Regen Lab предлагает центрифугировать 8 мл аутологичной крови в течение 5 мин при 3500 об/мин [115].

Последние данные свидетельствуют об эффективности ОТП при ССРП [116]. Так, недавно E.T. Hurley и соавт. [117] представили метаанализ 18 РКИ (n=1147), в которых изучалось влияние ОТП и обогащенного тромбоцитами фибрина на заживление сухожилий ротаторов, у больных ССРП, прошедших артроскопическое вмешательство. Суммарно для всех видов повреждения сухожилия использование ОТП обеспечивало достоверно лучший эффект: так, доля случаев неполного восстановления ткани составила в группах активной терапии лишь 17,2%, в то время как в группах контроля – 30,5% (p<0,05). Счет Constant составил 85,6 и 83,1 (p<0,05), уровень боли по 10-сантиметровой ВАШ через 30 дней после артроскопического вмешательства – 2,9 и 4,3 (p<0,05) и в конце периода наблюдения – 1,2 и 1,4 (p<0,05) соответственно.

В качестве примера эффективности ОТП при ССРП можно привести несколько клинических исследований. S.Y. Kothair и соавт. [118] оценили эффективность однократного применения ОТП, ГК и 8 процедур ультразвуковой терапии у 195 пациентов с ССРП. Через 12 нед наблюдения результат терапии был существенно выше в группе ОТП: уровень боли по 10-сантиметровой ВАШ у пациентов, получивших инъекцию ОТП, составил 1,9±1,8 см, у получивших инъекцию ГК – 3,4±2,2, у лечившихся с использованием ультразвука – 4,5±2,0 (p<0,001).

S.J. Kim и соавт. [119] сравнили действие ОТП и ударно-волновой терапии у 24 пациентов с ССРП. Динамика боли и функции плечевого сустава недостоверна через 3 нед, но достоверна через 3 мес после окончания курса лечения. Так, в основной группе показатели опросника ASES в баллах через 3 нед и 3 мес увеличились с 39,4±13,0 до 54,5±11,5 и 74,1±8,5, в контрольной группе –

с 45,9±12,4 до 56,3±12,3 и 62,2±12,2 соответственно (p<0,05 для срока 3 мес).

В работе P. Nejati и соавт. (n=62) [120] было показано, что при наблюдении до 6 мес однократное введение ОТП не уступает по функциональному результату программному лечению с использованием лечебной физкультуры.

L. von Wehren и соавт. [121] сравнили результаты локальной инъекции ОТП и ГК у 50 больных ССРП. Результаты по оценке уровня ASES, Constant и боли по ВАШ не различались через 6 нед, но были достоверно лучше при использовании ОТП через 12 нед после курса лечения.

Следует отметить, что далеко не все исследования показывают столь оптимистичные результаты. Ряд экспертов высказывают сомнения в отношении длительных исходов терапии ОТП и ее преимуществ в сравнении с другими методами лечения, и особенно комбинированной терапией. Тем не менее в ортопедии использование ОТП быстро набирает популярность. Очевидно, что принципиальную роль здесь играют безопасность метода и возможность его применения в тех ситуациях, когда ГК противопоказаны [122].

При неэффективности консервативной терапии применяют хирургические методы лечения, и выбор метода вмешательства зависит от характера повреждения сухожилия мышцы (частичный или полный разрыв). Так, при ССРП широко применяют артроскопическую декомпрессию в виде резекции субакромиальной и поддельтовидной сумок, резекцию клювовидно-акромиальной связки и передненижнюю акромионэктомию. При наличии остеофитов на нижней поверхности акромиально-ключичного сочленения производится их хирургическое удаление [123]. Открытые операции по восстановлению целостности вращательной манжеты плеча: открытую акромиопластику, элевацию акромиального отростка лопатки и др. – в настоящее время почти не используют. Это связано с их спорной эффективностью, травматичностью и длительным реабилитационным периодом [124, 125]. При III стадии ССРП, когда возникает разрыв сухожилия надостной мышцы, используют технику ушивания, с наложением однорядного и двухрядного швов [126, 127]. При развитии теносиновита длинной головки двуглавой мышцы применяют ее тенodes [128, 129]. Однако, несмотря на высокую эффективность хирургического лечения ССРП и переход к малотравматичной технике артроскопических манипуляций, по-прежнему сохраняется определенный риск хирургических осложнений.

Таким образом, лечение ССРП требует комплексного патогенетического подхода, основанного на применении различных медикаментозных и немедикаментозных методов. В дебюте этого заболевания хороший эффект может оказать противовоспалительная терапия: использование высоких доз НПВП, локальное введение ГК. Однако на более поздних стадиях необходимо расширить терапевтическую схему за счет использования препаратов, влияющих на метаболизм и репарацию ткани поврежденного сухожилия: у таких пациентов возможно применение ГЛК и ОТП. Важнейшее значение придается использованию различных физиотерапевтических методов, реабилитации и ЛФК.

Надо отметить, что до настоящего времени при лечении ССРП сохраняются серьезные проблемы. В первую очередь, это связано с отсутствием преемственности в используемых методах терапии и необходимости в дли-

тельном (>6 мес) наблюдении пациентов для подтверждения эффективности такой терапии [130]. Несмотря на то что ОТП используется достаточно давно, число клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями «доказательной медицины», относительно невелико. Это особенно заметно в российской медицинской практике. Исходя из этого, сложно делать выводы о получении достоверных положительных результатов в долгосрочном периоде [116, 117, 131]. Необходимо проведение дальнейших исследований, в которых будут сравниваться разные основные методы лече-

ния и определяться отдаленный исход, в том числе как показание к хирургическому лечению.

Прозрачность исследования

Обзор подготовлен без спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию и дизайн обзора. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Долгова ЛН, Красивина ИГ. Боль в плече и шее. Междисциплинарные аспекты лечения. Терапия боли. Медицинский совет. 2017;(17):50-3 [Dolgova LN, Krasivina IG. Pain in the shoulder and neck. Interdisciplinary aspects of treatment. *Terapiya Boli. Meditsinskii Sovet*. 2017;(17):50-3 (In Russ.)].
- Burbank KM, Stevenson JH, Czarnecki GR, et al. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 15;77(4):453-60.
- Егiazарян КА, Лазишвили ГД, Ратьев АП и др. Оперативное лечение повреждений вращательной манжеты плечевого сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2017;2(28):15-8 [Egiazaryan KA, Lazishvili GD, Rat'ev AP, et al. Operative treatment of damages of the rotator cuff of the shoulder joint. *Kafedra Travmatologii i Ortopedii*. 2017;2(28):15-8 (In Russ.)].
- McKee MD, Yoo DJ. The effect of surgery for rotator cuff disease on general health status. Results of a prospective trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Jul;82-A(7):970-9. doi: 10.2106/00004623-200007000-00009
- Зинкевич ВА, Демчик ОА, Лобан СВ и др. Вариантная анатомия акромиона и ее клиническое значение. В сб.: Материалы IV межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука». Тверь; 2016 [Zinkevich VA, Demchik OA, Loban SV, et al. Variant anatomy of the acromion and its clinical significance. In: *Materialy IV mezhvuzovskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh s mezh-dunarodnym uchastiem «Molodezh' i meditsinskaya nauka»* [Materials of the IV Inter-University Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation «Youth and Medical Science»]. Tver'; 2016 (In Russ.)].
- Fukuda H. Partial-thickness rotator cuff tears: a modern view on Codman's classic. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000;9(2):163-8. doi: 10.1067/mse.2000.101959
- Ильясевич ИА, Сошникова ЕВ, Кандыбо ИВ и др. Электрофизиологическая оценка функциональных нарушений в диагностике и лечении патологии плечевого сустава. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015;(5):59-68 [Il'yasevich IA, Sosnikova EV, Kandybo IV, et al. Electrophysiological evaluation of functional disorders in the diagnosis and treatment of shoulder pathology. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e*. 2015;(5):59-68 (In Russ.)].
- Хитров НА. Боль в плече и периартрит плечевого сустава: диагностика и лечение. Поликлиника. 2015;(1):40-6 [Khitrov NA. Shoulder pain and periarthritis of the shoulder joint: diagnosis and treatment. *Poliklinika*. 2015;(1):40-6 (In Russ.)].
- Хитров НА. Периартрит плечевого сустава. Лечебное дело. 2004;(4):17-24 [Khitrov NA. Periarthritis of the shoulder joint. *Lechebnoe Delo*. 2004;(4):17-24 (In Russ.)].
- Neer Ch S II. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome in the shoulder. *J Bone Jt Surg*. 1972;5(1):41-50. doi: 10.2106/00004623-197254010-00003
- Neer Ch S II. Shoulder Reconstruction. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990. P. 551.
- Фоменко СМ, Алекперов АА, Симагаев РО. Повреждения ротаторной манжеты. Современные проблемы науки и образования. 2017;(6). Доступно по ссылке: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27114> [Fomenko SM, Alekperov AA, Simagaev RO. Damage to the rotator cuff. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017;(6). Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27114> (In Russ.)].
- Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ, Красюков ПА. Патогенетические механизмы действия структурно-модифицирующих противовоспалительных препаратов замедленного действия (SYSADOA). Ревматология. Медицинский совет. 2017;(11):142-7 [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Krasuykov PA. Pathogenetic mechanisms of action of structurally modifying anti-inflammatory drugs of delayed action (SYSADOA). *Revmatologiya. Meditsinskii Sovet*. 2017;(11):142-7 (In Russ.)].
- Пересадка АС. Клиническая диагностика и обоснование лечебной тактики при субакромиальном синдроме и адгезивном капсулите плечевого сустава. Медицинские новости. 2014;(12):72-7 [Peresada AS. Clinical diagnosis and rationale for therapeutic tactics with subacromial syndrome and adhesive capsule of the shoulder joint. *Meditsinskie Novosti*. 2014;(12):72-7 (In Russ.)].
- Беленький АГ. Патология околосуставных мягких тканей плечевого сустава, диагностика и лечение: Учебное пособие. Москва: Российская медицинская академия последиplomного образования; 2005. 84 с. [Belen'kii AG. *Patologiya okolosustavnykh myagkikh tkanei plechevogo sustava, diagnostika i lechenie: Uchebnoe posobie* [Pathology of the periarticular soft tissues of the shoulder joint, diagnosis and treatment: Manual]. Moscow: Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya; 2005. 84 p. (In Russ.)].
- Криптановский ИД, Смирнова ЭД. Клиническая анатомия. Книга 2. Верхняя и нижняя конечность. Учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2003. 316 с. [Kriptanovskii ID, Smirnova ED. *Klinicheskaya anatomiya. Kniga 2. Verkhnyaya i nizhnaya konechnost'. Uchebnoe posobie* [Clinical anatomy. Vol. 2. Upper and lower limbs. Tutorial]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. 316 p. (In Russ.)].
- Прудников ОЕ. Оперативное лечение поражений вращательной манжеты плеча: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1990. 22 с. [Prudnikov OE. *Operativnoe lechenie porazhenii vrashchatel'noi manzhety plecha: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Operative treatment of lesions of the rotator cuff of the shoulder: Author's abstract. dis. ... cand. med. science]. Novosibirsk; 1990. 22 p. (In Russ.)].
- Акимкина АМ, Гончаров ЕН, Родионов АВ и др. Магнитно-резонансная диагностика повреждений плечевого сустава на фоне наличия сопутствующего синдрома прижатия. Вестник РУДН. Серия Медицина. 2010;(4):125-9 [Akimkina AM, Goncharov EN, Rodionov AV, et al. Magnetic resonance diagnostics of injuries of the shoulder joint in the presence of concomitant compression syndrome. *Vestnik RUDN. Seriya Meditsina*. 2010;(4):125-9 (In Russ.)].

19. Капанджи АИ. Физиология суставов. Верхняя конечность. Москва: Эксмо; 2014. 345 с. [Kapandzhi AI. *Fiziologiya sustavov. Verkhnyaya konechnost'* [Physiology of the joints. Upper limb]. Moscow: Eksmo; 2014. 345 p. (In Russ.)].
20. Magnusson SP, Langberg H, Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):262-8 doi: 10.1038/nrrheum. 2010.43. Epub 2010 Mar 23.
21. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Scie Sports*. 2000;10(6):312-20. doi: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x
22. Weinreb JH, Sheth C, Apostolakis J, et al. Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 May 8;4(1):66-73. eCollection 2014.
23. Juneja SC, Veillette C. Defects in tendon, ligament, and enthesis in response to genetic alterations in key proteoglycans and glycoproteins: a review. *Arthritis*. 2013;2013:154812. doi: 10.1155/2013/154812. Epub 2013 Nov 10.
24. Mienaltowsky MJ, Birk DE. Structure, physiology and biochemistry of collagen. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:5-29. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_2
25. Yang G, Rothranff B, Tuan RS. Tendon and ligaments regeneration and repair: clinical relevance and development paradigm. Birth Defect C. *Embryo Today*. 2013 Sept;99(3):203-22. doi: 10.1002/bdrc.21041
26. Miller BF, Olesen JL, Hansen M, et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*. 2005;567(pt 3):1021-33. doi: 10.1113/jphysiol.2005.093690. Epub 2005 Jul 7.
27. Milz S, Tischer T, Buettner A, et al. Molecular composition and pathology of entheses on the medial and lateral epicondyles of the humerus: a structural basis for epicondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1015-21. doi: 10.1136/ard.2003.016378
28. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3601-9. doi: 10.1002/art.23078
29. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС и др. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4-15 [Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, et al. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):4-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
30. Черкасов АД, Болотина ЕД, Нестеренко ВА. Спастические состояния межпозвоночных мышц, как причина развития хронических заболеваний. Международный журнал экспериментального образования. 2012;(6):50-1 [Cherkasov AD, Bolotina ED, Nesterenko VA. Spastic conditions of intervertebral muscles, as a cause of development of chronic diseases. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya*. 2012;(6):50-1 (In Russ.)].
31. Миронов СП. Плечелопаточный болевой синдром: Монография. Волгоград: Изд-во ВолгМУ, 2006. 287 с. Доступно по ссылке: http://npu.edu.ua/ebook/book/djvu/A/ifvs_kfr_Plechelopatochnyi_sindrom_.pdf [Mironov SP. *Plechelopatochnyi bolevoi sindrom: Monografiya* [Shoulder-fluked pain syndrome: Monograph]. Volgograd: VolgSU, 2006. 287 p. Available from: http://npu.edu.ua/ebook/book/djvu/A/ifvs_kfr_Plechelopatochnyi_sindrom_.pdf (In Russ.)].
32. Черешнев ВА, Гусев ЕЮ. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012;14(1-2):9-20 [Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2012;14(1-2):9-20 (In Russ.)].
33. Кукушкин МЛ. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Боль. 2003;(1). Доступно по ссылке: <http://www.painstudy.ru/schmerz/03-01/kukushkin.htm> [Kukushkin ML. Pathophysiological mechanisms of pain syndromes. *Bol'*. 2003;(1). Available from: <http://www.painstudy.ru/schmerz/03-01/kukushkin.htm> (In Russ.)].
34. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ*. 2005;331:1453-6. doi: 10.1136/bmj.331.7530.1453
35. Судаков КВ. Нормальная физиология: Учебник для студентов медицинских вузов. Москва: Медицинское информационное агентство; 2006. 920 с. [Sudakov KV. *Normal'naya fiziologiya: Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov* [Normal physiology: A textbook for students of medical schools]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. 920 p. (In Russ.)].
36. Орленко ВЛ. Поражение костно-суставной системы у больных с сахарным диабетом. Украинский медицинский журнал. 2000;5(19):101-9. Доступно по ссылке: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/19/pdf/1027_rus.pdf?uploa [Orlenko VL. Lesion of the osteoarticular system in patients with diabetes mellitus. *Ukrainskii Meditsinskii Zhurnal*. 2000;5(19):101-9. Available from: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/19/pdf/1027_rus.pdf?uploa (In Russ.)].
37. Varshavsky A. Division of Biology, California institute of Technology, Pasadena, California 91125. Published online 1 June 2011 proteinscience.org. *Protein Sci*. 2011 Aug;20(8):1298-345. doi: 10.1002/pro.666
38. Архипов СВ. Артроскопическая субакромиальная декомпрессия при «импинджмент синдроме» плечевого сустава у спортсменов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1997;(4):37-41 [Arkhipov SV. Arthroscopic subacromial decompression in the «impingement syndrome» of the shoulder joint in athletes. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*. 1997;(4):37-41 (In Russ.)].
39. Van Laack W, Hennes A, Refisch A. Mobilization of the partially stiff shoulder under anesthesia (ankylosing humeroscapular periarthritis). *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1987 Nov-Dec;125(6):669-73. doi: 10.1055/s-2008-1039708
40. Войнов ВА. Атлас по патофизиологии: Учебное пособие для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 256 с. [Voinov VA. *Atlas po patofiziologii: Uchebnoe posobie dlya vuzov* [Atlas of Pathophysiology: A Textbook for Universities]. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 256 p. (In Russ.)].
41. Шостак НА, Клименко АА. Боли в плечевом суставе – подходы к диагностике и лечению. Клиницист. 2013;(1):60-3 [Shostak NA, Klimenko AA. Pain in the shoulder joint – approaches to diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2013;(1):60-3 (In Russ.)].
42. Исайкин КГ, Буковская ЮВ. Эффективность высокотехнологичных лучевых методов в диагностике болевого синдрома области плеча. Радиология – практика. 2009;(4):34-49. Доступно по ссылке: <http://radp.ru/db/20094/34-49.pdf> [Isaikin KG, Bukovskaya YuV. The effectiveness of high-tech radiation methods in the diagnosis of shoulder pain syndrome. *Radiologiya – Praktika*. 2009;(4):34-49. Available from: <http://radp.ru/db/20094/34-49.pdf> (In Russ.)].
43. Аль Римави МХ, Маланин ДА, Тетерин ОГ и др. Разработка и применение оригинальной шкалы для оценки состояния плечевого сустава у пациентов с хроническими заболеваниями плечелопаточной области. Вестник новых медицинских технологий. 2007;14(2):99-100 [Al' Rimavi MKh, Malanin DA, Teterin OG, et al. Development and application of the original scale for assessing the condition of the shoulder joint in patients with chronic diseases of the humeroscapular region. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2007;14(2):99-100 (In Russ.)].

44. Tennent TD, Beach WR, Meyers JF. A review of the special tests associated with shoulder examination. Part I: the rotator cuff tests. *Am J Sports Med.* 2003 Jan-Feb;31(1):154-60. doi: 10.1177/03635465030310011101
45. Бунчук НВ, Бурдейный ПА, Насонов ЕЛ. Болезни внесуставных мягких тканей: Руководство по внутренним болезням. Москва: Медицина; 1997. 520 с. [Bunchuk NV, Burdeinyi PA, Nasonov EL. *Bolezni vneshustavnykh myagkikh tkanei: Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam* [Diseases of extraarticular soft tissues: A Guide to Internal Diseases]. Moscow: Meditsina; 1997. 520 p. (In Russ.)].
46. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.
47. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. Москва: Медицинская литература; 2007. 320 с. [Bukup K. *Klinicheskoe issledovanie kostei, sustavov i myshts* [Clinical examination of bones, joints and muscles]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2007. 320 p. (In Russ.)].
48. Исайкин АИ, Иванова МА. Плечелопаточный периартроз. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):4-10 [Isaikin AI, Ivanova MA. Scapulohumeral periartthritis. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-4-10
49. Беленький АГ. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином. От приближенности к конкретным нозологическим формам. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2004;6(2):75 [Belen'kii AG. Pathology of the shoulder joint. Shoulder-scapular periartthritis. Farewell to the term. From the approximations to specific nosological forms. *Zhurnal Dokazatel'noi Meditsiny Dlya Praktikuyschikh Vrachei.* 2004;6(2):75 (In Russ.)].
50. Ewald A. Adhesive capsulitis: a review. *Am Fam Physician.* 2011 Feb 15;83(4):417-22.
51. De Carli A, Pulcinelli F, Rose GD, et al. Calcific tendinitis of the shoulder. *Joints.* 2014 Aug 1;2(3):130-6. doi: 10.11138/jts/2014.2.3.130
52. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012 Jan 1;85(1):49-56.
53. Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, et al. Acromioclavicular osteoarthritis: a common cause of shoulder pain. *South Med J.* 2014 May;107(5):324-9. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000101
54. Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2002 Feb 15;65(4):653-60.
55. Manchikanti L, Singh V, Datta S, et al. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician.* 2009 Jul-Aug;12(4):E35-70.
56. Ардашев ИП, Стаценко ВП, Носков ТН и др. Субакромиальная декомпрессия плечевого сустава. Медицина в Кусбассе. 2007;(8):13-8 [Ardashev IP, Statsenko VP, Noskov TN, et al. Subacromial decompression of the shoulder joint. *Meditsina v Kusbasse.* 2007;(8):13-8 (In Russ.)].
57. Страчунский ЛС, Козлов СН. Нестероидные противовоспалительные средства: Методическое пособие. Смоленск; 2008. С. 1-54 [Strachunskii LS, Kozlov SN. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva: Metodicheskoe posobie* [Non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Smolensk; 2008. P. 1-54 (In Russ.)].
58. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 1):1-29 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
59. Насонов ЕЛ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века. Русский медицинский журнал. 2003;11(7):375-8 [Nasonov EL. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors at the beginning of the 21st century. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2003;11(7):375-8 (In Russ.)].
60. Boudreault J, Desmeules F, Roy J, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800
61. Petri M, Huffman S, Waser G, et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1614-20.
62. Dougados M, Le Henanff A, Logeart I, Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials.* 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009
63. Caldenhoven E, Liden J, Wissink S, et al. Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids. *Mol Endocrinol.* 1995 Apr;9(4):401-12.
64. Zheng XQ, Li K, Wei YD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Oct;95(10):1824-31. doi: 10.1016/j.apmr.2014.04.024. Epub 2014 May 16.
65. Sun Y, Ji W, MB, Chen MD, et al. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(50):e2216. doi: 10.1097/MD.00000000000002216
66. Cook T, Minns Lowe C, Maybury M, et al. Are corticosteroid injections more beneficial than anaesthetic injections alone in the management of rotator cuff-related shoulder pain? A systematic review. *Br J Sports Med.* 2018 Apr;52(8):497-504. doi: 10.1136/bjsports-2016-097444. Epub 2018 Jan 5.
67. Cole BF, Peters KS, Hackett L, et al. Ultrasound Guided Versus Blind Subacromial Corticosteroid Injections for Subacromial Impingement Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2016 Mar;44(3):702-7. doi: 10.1177/0363546515618653. Epub 2015 Dec 30.
68. Göksu H, Tuncay F, Borman P. The comparative efficacy of kinesio taping and local injection therapy in patients with subacromial impingement syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016 Oct;50(5):483-8. doi: 10.1016/j.aott.2016.08.015. Epub 2016 Sep 23.
69. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
70. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010 Nov 20;376(9754):1751-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
71. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarthicular injections. *Eur J Radiol.* 2008 Oct;68(1):170-3. Epub 2007 Dec 21.

72. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2010;2:2-4.
73. Byun SD, Park DH, Hong YH, et al. The Additive Effects of Hyaluronidase in Subacromial Bursa Injections Administered to Patients with Peri-Articular Shoulder Disorder. *Ann Rehabil Med*. 2012;36:105-11. doi: 10.5535/arm.2012.36.1.105
74. Chou WY, Ko JY, Wang FS, et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19(4):557-63. doi: 10.1016/j.jse.2009.08.006
75. Удовика МИ, Жилиев ЕВ, Аношенкова ОН. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей. Поликлиника. 2017;(2):98-104 [Udovika MI, Zhilyaev EV, Anoshenkova ON. Effectiveness of local injections of sodium hyaluronate in the therapy of diseases of soft periarticular tissues. *Poliklinika*. 2017;(2):98-104 (In Russ.)].
76. Penning LI, de Bie RA, Walenkamp GH. Subacromial triamcinolone acetonide, hyaluronic acid and saline injections for shoulder pain an RCT investigating the effectiveness in the first days. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Oct 23;15:352. doi: 10.1186/1471-2474-15-352
77. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116
78. Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1009-18. doi: 10.1002/acr.20174
79. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011 Feb;39(2):258-65. doi: 10.1177/0363546510390780. Epub 2010 Dec 15.
80. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, et al. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016 Mar;44(3):792-800. doi: 10.1177/0363546515580787. Epub 2015 Apr 29.
81. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis. *Arthroscopy: J Arthrosc Relat Surg*. 2011;27(11):1490-501. doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.011
82. Frizziero A, Vittadini F, Pignataro A, et al. Conservative management of tendinopathies around hip. *Musc Lig Tend J*. 2016 Dec 21;6(3):281-92. doi: 10.11138/mltj/2016.6.3.281. eCollection 2016 Jul-Sep.
83. Chiew SK, Ramasamy TS, Amini F. Effectiveness and relevant factors of platelet-rich plasma treatment in managing plantar fasciitis: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2016 Jun 14;21:38. eCollection 2016.
84. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: A systematic review. *Arthroscopy*. 2017 Apr;33(4):861-72. Epub 2017 Jan 16. doi: 10.1016/j.arthro.2016.11.007
85. Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Jan;12(1):7-22. doi: 10.1517/14712598.2012.632765
86. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):721-30. doi: 10.1038/nrrheum.2013.141
87. Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, et al. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. *Biomaterials*. 2012;33(21):5308-16. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.007
88. Anitua E, Sanchez M, de la Fuente M, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates tendon and synovial fibroblasts migration and improves the biological properties of hyaluronic acid. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(9):1657-65. doi: 10.1007/s00167-011-1697-4
89. Krüger JP, Hondke S, Endres M, et al. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res*. 2012;30(6):845-52. doi: 10.1002/jor.22005
90. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016 Jul-Aug;45(5):290-326.
91. Железная АА, Цвяшко ТИ, Кнуров ИЮ и др. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике. Медико-социальные проблемы семьи. 2016;21(1):72-8 [Zheleznaya AA, Tsyvashko TI, Knurov IYu, et al. The use of platelet-enriched autoplasm in obstetric-gynecological practice. *Mediko-Sotsial'nye Problemy Sem'i*. 2016;21(1):72-8 (In Russ.)].
92. Brown AC, Barker TH. Fibrin-based biomaterials: modulation of macroscopic properties through rational design at the molecular level. *Acta Biomater*. 2013. [Epub ahead of print].
93. Martino MM, Briquez PS, Ranga A, et al. Heparin-binding domain of fibrin (ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(7):1410-8.
94. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1769-72. doi: 10.1093/rheumatology/kem234
95. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synovio-cytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med*. 2014;42(5):1204-10. doi: 10.1177/0363546514525593
96. McCarrel T, Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res*. 2009;27(8):1033-42. doi: 10.1002/jor.20853
97. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(19):e143(141-148).
98. Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, et al. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. *Am J Sports Med*. 2014;42(1):42-9. doi: 10.1177/0363546513507566
99. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med* 2013;8(5):645-58. doi: 10.2217/rme.13.59
100. Vaz R, Martins GG, Thorsteinsdottir S, et al. Fibronectin promotes migration, alignment and fusion in an in vitro myoblast cell model. *Cell Tissue Res*. 2012;348(3):569-78. doi: 10.1007/s00441-012-1364-1
101. Schallmoser K, Bartmann C, Rohde E, et al. Human platelet lysate can replace fetal bovine serum for clinical-scale expansion of functional mesenchymal stromal cells. *Transfusion*. 2007;47(8):1436-46. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01220.x
102. Bieback K, Hecker A, Kocaömer A, et al. Human alternatives to fetal bovine serum for the expansion of mesenchymal stromal cells from bone marrow. *Stem Cells*. 2009;27(9):2331-41. doi: 10.1002/stem.139
103. Harrison S, Vavken P, Kevy S, et al. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports Med*. 2011;39(4):729-34. doi: 10.1177/0363546511401576
104. Warnke PH, Humpe A, Strunk D, et al. A clinically-feasible protocol for using human platelet lysate and mesenchymal stem cells in regenerative therapies. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(2):153-61. doi: 10.1016/j.jcms.2012.07.003

105. Prins HJ, Rozemuller H, Vonk-Griffioen S, et al. Bone-forming capacity of mesenchymal stromal cells when cultured in the presence of human platelet lysate as substitute for fetal bovine serum. *Tissue Eng Part A*. 2009;15(12):3741-51. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0666
106. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, et al. Proliferation-promoting effect of platelet rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(5):1352-60. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181882046
107. Griffiths S, Baraniak PR, Copland IB, et al. Human platelet lysate stimulates high-passage and senescent human multipotent mesenchymal stromal cell growth and rejuvenation *in vitro*. *Cytotherapy*. 2013;15(12):1469-83. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.05.020
108. Krüger JP, Endres M, Neumann K, et al. Chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells is affected by synovial fluid from donors with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:10. doi: 10.1186/1749-799X-7-10
109. Mishra A, Tummala P, King A, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009;15(3):431-5. doi: 10.1089/ten.tec.2008.0534
110. Shih DT, Chen JC, Chen WY, et al. Expansion of adipose tissue mesenchymal stromal progenitors in serum-free medium supplemented with virally inactivated allogeneic human platelet lysate. *Transfusion*. 2011;51(4):770-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02915.x
111. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
112. Cho HS, Song IH, Park SY, et al. Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J Lab Med*. 2011;31(3):212-8. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.3.212
113. Lohmann M, Walenda G, Hemeda H, et al. Donor age of human platelet lysate affects proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2012;7(5):e37839. doi: 10.1371/journal.pone.0037839
114. Рыбин АВ, Кузнецов ИА, Нетьлько ГИ и др. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы для стимуляции биопластических процессов после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2015;(2):106-16 [Rybin AV, Kuznetsov IA, Netyl'ko GI, et al. Use of platelet-enriched plasma to stimulate bioplastic processes after arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint (literature review). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2015;(2):106-16 (In Russ.)].
115. Маланин ДА, Трегубов АС, Демешенко МВ и др. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ; 2018. С. 1-30 [Malanin DA, Tregubov AS, Demeshchenko MV, et al. *PRP-terapiya pri osteoartrite krupnykh sustavov* [PRP-therapy for osteoarthritis of large joints]. Volgograd: Volgograd SMU; 2018. P. 1-30 (In Russ.)].
116. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *Am J Sports Med*. 2012 Aug;40(8):1742-9. doi: 10.1177/0363546512452713. Epub 2012 Jul 16.
117. Hurley ET, Lim Fat D, Moran CJ, Mullett H. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2018 Feb 1;363546517751397. doi: 10.1177/0363546517751397
118. Kothari SY, Srikumar V, Singh N. Comparative Efficacy of Platelet Rich Plasma Injection, Corticosteroid Injection and Ultrasonic Therapy in the Treatment of Periarthritis Shoulder. *J Clin Diagn Res*. 2017 May;11(5):RC15-RC18. doi: 10.7860/JCDR/2017/17060.9895
119. Kim SJ, Kim EK, Kim SJ, et al. Effects of bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma on patients with partial tear of the rotator cuff tendon. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jan 3;13(1):1. doi: 10.1186/s13018-017-0693-x
120. Nejati P, Ghahremaninia A, Naderi F, et al. Treatment of Subacromial Impingement Syndrome: Platelet-Rich Plasma or Exercise Therapy. A Randomized Controlled Trial. *Orthop J Sports Med*. 2017 May 19;5(5):2325967117702366. doi: 10.1177/2325967117702366. eCollection 2017 May.
121. Von Wehren L, Blanke F, Todorov A, et al. The effect of subacromial injections of autologous conditioned plasma versus cortisone for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Dec;24(12):3787-92. doi: 10.1007/s00167-015-3651-3. Epub 2015 May 28.
122. Hussain N, Johal H, Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics – a review of the literature. *SICOT J*. 2017;3:57. doi: 10.1051/sicotj/2017036. Epub 2017 Oct 9.
123. Cohen J. Current concepts review. Subacromial impingement syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Dec;80(12):1851-2. doi: 10.2106/00004623-199812000-00015
124. Аскерко ЭА. Практическая хирургия ротаторной манжеты плеча. Монография. Витебск: ВГМУ, 2005. 201 с. [Askerko EA. *Prakticheskaya khirurgiya rotatornoi manzhety plecha*. Monografiya. Vitebsk: VSMU, 2005. 201 p. (In Russ.)].
125. Montgomery TJ, Yerger B, Savoie FH 3rd. Management of rotator cuff tears: A comparison of arthroscopic debridement and surgical repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 1994 Mar;3(2):70-8. doi: 10.1016/S1058-2746(09)80113-4. Epub 2009 Feb 19.
126. Джумабеков СА, Молдакунов АЖ, Джайлокеев БМ, Кудайкулов МП. Наш опыт артроскопической субакромиальной декомпрессии плечевого сустава. В кн.: XI Конгресс Российского Артроскопического Общества, посвященный 130-летию со дня рождения академика Н.Н. Приорова: Сборник статей и тезисов докладов. Москва; 2015. С.16-7 [Djumabekov SA, Moldakunov AZh, Dzhaylokeev BM, Kudaykulov MP. *Our experience of arthroscopic subacromial decompression of shoulder joint*. In: XI Kongress Rossiiskogo Artroskopicheskogo Obshchestva, posvyashchennyi 130-letiyu so dnya rozhdeniya akademika N.N. Priorova: Sbornik statei i tezisov dokladov [In: XI Congress of the Russian Arthroscopic Society, dedicated to the 130th anniversary of the birth of Academician N.N. Priorov: Collection of articles and abstracts of papers. Moscow; 2015. P.16-7 (In Russ.)].
127. Scheibel M, Habermeyer P. A modified Mason-Allen technique for rotator cuff repair using suture anchors. *Arthroscopy*. 2003 Mar;19(3):330-3. doi: 10.1053/jars.2003.50079
128. Доколин СЮ, Кузмина ВИ, Базаров ИС и др. Артроскопическая коррекция повреждений комплекса «сухожилие длинной головки двуглавой мышцы – суставная губа» в лечении пациентов с полностойными разрывами вращающей манжеты плеча. Травматология и ортопедия России 2013;67(1):19-27 [Dokolin SYu, Kuz'mina VI, Bazarov IS, et al. Arthroscopic correction of damage to the complex «tendon of the long head of the biceps muscle – joint lip» in the treatment of patients with full-layer ruptures of the rotator cuff of the shoulder. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* 2013;67(1):19-27 (In Russ.)].
129. Pill SG, Walch G, Hawkins RJ, et al. The role of the biceps tendon in massive rotator cuff tears. *Instr. Course Lect*. 2012;61:113-20.
130. Flury M, Rickenbacher D, Schwyzer HK, et al. Does Pure Platelet-Rich Plasma Affect Postoperative Clinical Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2016 Aug;44(8):2136-46. doi: 10.1177/0363546516645518
131. Cato RK. Indications and Usefulness of Common Injections for Nontraumatic Orthopedic Complaints. *Med Clin North Am*. 2016 Sep;100(5):1077-88. doi: 10.1016/j.mcna.2016.04.007

Среднесрочные результаты эндопротезирования локтевого сустава у пациентов с ревматоидным артритом

Алиев А.Г., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Амбросенков А.В., Антипов А.П.

ФГБУ «Российский
ордена Трудового
Красного Знамени
научно-
исследовательский
институт
травматологии
и ортопедии им.
Р.Р. Вредена», Санкт-
Петербург, Россия
195427, Санкт-
Петербург,
ул. Академика Байкова,
8

R.R. Vreden Russian
Order of the Red Banner
of Labor Research
Institute of
Traumatology and
Orthopedics, Saint
Petersburg, Russia
8, Academician Baikov
St., Saint Petersburg
195427

Контакты: Алимурад
Газиевич Алиев;
mur23mur@yandex.ru

Contact: Alimurad Aliiev;
mur23mur@yandex.ru

Поступила 21.05.18

Наблюдаемые в последние десятилетия успехи в эндопротезировании локтевого сустава позволили улучшить функциональные результаты этих операций. Однако частота осложнений и повторных вмешательств остается высокой. В отечественной литературе имеется небольшое количество публикаций, описывающих исследование результатов замещения локтевого сустава (ЛС) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования состояла в оценке среднесрочных результатов первичной тотальной артропластики локтевого сустава у пациентов с его ревматоидным поражением и выявлении потенциальных факторов риска расшатывания эндопротеза.

Материал и методы. Ретроспективно исследована группа из 78 пациентов, которым с 2000 по 2017 г. выполнено эндопротезирование локтевого сустава (всего 81 сустав). Средний срок наблюдения после операции составил 3,3 года (от 1,1 до 4,9 года). Учитывались данные клинического осмотра, рентгенографии и функциональных шкал. Выживаемость различных эндопротезов (ЭП) ЛС рассчитана с помощью метода Каплана — Мейера. Исследованы потенциальные факторы риска расшатывания имплантатов.

Результаты и обсуждение. Асептическое расшатывание зафиксировано в 8,4% случаев, глубокая инфекция и разобщение компонентов ЭП — по 2,4% случаев соответственно. Пятилетняя выживаемость всех ЭП составила 75,0%. Значимыми факторами риска расшатывания оказались: погрешности в хирургической технике, применение ЭП марки «Арете», предоперационное значение уровня С-реактивного белка выше 36,1 мг/л, возраст пациента на момент операции старше 59 лет, значение индекса массы тела более 32 кг/м².

Заключение. Несмотря на достижения в эндопротезировании ЛС, частота осложнений в среднесрочном периоде остается высокой. Сохранение целостности костной ткани и капсульно-связочного аппарата к моменту выполнения операции, правильная хирургическая техника и применение качественных конструкций позволят рассчитывать на длительный срок службы ЭП ЛС.

Ключевые слова: эндопротезирование; локтевой сустав; ревматоидный артрит; выживаемость эндопротезов; факторы риска.

Для ссылки: Алиев АГ, Тихилов РМ, Шубняков ИИ и др. Среднесрочные результаты эндопротезирования локтевого сустава у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):635–640.

MEDIUM-TERM RESULTS OF TOTAL ELBOW ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aliiev A.G., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Ambrosenkov A.V., Antipov A.P.

The success of total elbow arthroplasty (TEA) over the past decades could improve the functional results of this surgery. However, the frequency of complications and reinterventions remains high. In the Russian literature, there is a small number of publications that describe investigations of the results of TEA in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to assess the medium-term results of primary total replacement of the elbow joint (EJ) in patients with its rheumatoid injury and to identify potential risk factors for endoprosthesis loosening.

Subjects and methods. A group of 78 patients who had undergone replacement of EJ (a total of 81 joints) in 2000 to 2017 was retrospectively studied. The mean postoperative follow-up period was 3.3 (1.1 to 4.9) years. The data of clinical examination, radiography, and functional scales were taken into account. The survival rate of various endoprostheses was calculated using the Kaplan-Meier method. The potential risk factors for implant loosening were investigated.

Results and discussion. Aseptic loosening was recorded in 8.4% of cases; there was deep infection (2.4%) and dissociation (2.4%) of EJ components. The five-year survival rates for all EJs were 75.0%. The significant risk factors for loosening were surgical technique errors; use of an Arete endoprosthesis; a preoperative C-reactive protein level of higher than 36.1 mg/l; age of older than 59 years at surgery; and a body mass index of higher than 32 kg/m².

Conclusion. Despite advances in TEA, the medium-term incidence of complications is quite high. Preservation of the integrity of bone tissue and capsule-ligament apparatus at the moment of surgery, correct surgical technique, and use of high-quality prostheses will be able to provide long-term EJ endoprosthesis survival.

Keywords: arthroplasty; elbow joint; rheumatoid arthritis; endoprosthesis survival; risk factors.

For reference: Aliiev AG, Tikhilov RM, Shubnyakov II, et al. Medium-term results of total elbow arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):635–640 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-635-640

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани неясной этиологии, проявляющееся симметричным эрозивно-деструктивным полиартритом. Это самая частая форма в структуре хронических воспалитель-

ных артропатий, наблюдающаяся у 0,5–1% взрослого населения во всем мире [1].

Частота поражения локтевого сустава (ЛС), по разным данным, составляет от 20 до 65% [2]. J. Lehtinen и соавт. [3] обнаружили, что у 61% пациентов с диагнозом РА имеются

рентгенологические признаки поражения ЛС. Однако его изолированное поражение наблюдается лишь у 5% больных.

Успехи в консервативной терапии РА позволили существенно снизить частоту выполнения оперативных вмешательств при его последствиях, о чем свидетельствуют данные Норвежского регистра эндопротезирования и Шотландского протокола заболеваемости [4, 5]. Тем не менее современные противоревматические препараты не всегда позволяют добиться желаемого терапевтического эффекта.

При неэффективности консервативного лечения, а также при выраженном ограничении амплитуды движений, нестабильности сустава или патологических переломах показано хирургическое вмешательство [6, 7]. В зависимости от стадии поражения ЛС выполняют синовэктомию, интерпозиционную артропластику или эндопротезирование.

Говоря об эндопротезировании, стоит отметить наблюдаемые в последние десятилетия успехи в понимании биомеханики ЛС, дизайне эндопротезов (ЭП), сроках их выживаемости, которые существенно повысили функциональные результаты операций и качество жизни пациентов. Однако ввиду высокой частоты осложнений и повторных вмешательств эндопротезирование ЛС на сегодняшний день не достигло ожидаемого успеха в сравнении с результатами замен тазобедренных и коленных суставов [8, 9]. Десятилетняя выживаемость локтевых ЭП, по данным публикаций, содержащих достаточно большие серии наблюдений, составляет от 83 до 92% [10, 11]. В отечественной литературе крайне мало работ, анализирующих результаты тотальной артропластики ЛС у пациентов с РА [12, 13].

Цель исследования состояла в оценке среднесрочных результатов первичных тотальных артропластик ЛС у пациентов с его ревматоидным поражением и выявлении потенциальных факторов риска расшатывания ЭП.



Рис. 1. Виды ЭП локтевого сустава. *а* – ЭП Coonrad–Morrey, Zimmer: на плечевом компоненте имеется фланец, обеспечивающий ротационную стабильность, погружная часть ножек эндопротеза имеет полированную поверхность; *б* – ЭП Арете. В отличие от модели Coonrad–Morrey, Zimmer, в данной конструкции отсутствует опорный фланец на плечевом компоненте, меньше толщина вилки в его мышечковой части, погружная часть ножек эндопротеза имеет шероховатую поверхность

Материал и методы

Ретроспективно исследована группа из 78 пациентов, страдающих РА, которым в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с 2000 по 2017 г. выполнена 81 операция первичного эндопротезирования ЛС (трем пациентам проведена замена обоих ЛС), в том числе 65 женщин (83,3%), 13 мужчин (16,7%). Средний возраст составил $53,4 \pm 13,7$ года (от 17 до 80 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) $27,0 \pm 4,8$ кг/м² (от 18,3 до 36,9 кг/м²). Всем пациентам выполнено тотальное замещение ЛС с цементной техникой ЭП полусвязанного типа трех марок: Coonrad–Morrey, Zimmer (рис. 1, *а*) – 60 операций, Арете (рис. 1, *б*) – 18 операций и GSBIII, Sulzer – три операции. Предоперационное обследование включало: клинический осмотр верхней конечности с определением амплитуды движений ЛС, его рентгенографию в прямой и боковой проекциях, на основе которой определялась выраженность ревматоидного поражения по классификации Larsen: в 57 случаях наблюдалась III, в 13 – IV, в 11 – V стадия [14].

Средний срок наблюдения после операции составил 3,3 года (от 1,1 до 4,9 года). Сбор среднесрочных результатов осуществлялся заочно (по телефону, по почте) и при непосредственном осмотре в клинике с проведением рентгенографии ЛС и заполнением функциональных шкал. На рентгенограммах оценивалась стабильность компонентов ЭП на основании классификации периимплантного остеолита B.F. Morrey и R.A. Adams [15]. Функция оперированной конечности и качество жизни пациентов оценивались при помощи опросников DASH, Mayo, EQ5D, Oxford elbow score (OES). Из перечисленных последний, по результатам нескольких крупных исследований, признан наиболее чувствительным и надежным методом специфичной оценки функции ЛС [16, 17]. Функциональный результат по анкете OES оценивался как отличный при 40–48, хороший – при 30–39, удовлетворительный – при 20–29 и неудовлетворительный – при 0–19 баллах.

Выживаемость ЭП ЛС рассчитана с помощью метода Каплана–Мейера [18]. В качестве конечной точки принято время выполненного реэндопротезирования или установленного рентгенологически расшатывания имплантата. Для проведения анализа выживаемости выделили следующие статистические группы:

1. Общая выживаемость ЭП.
2. Выживаемость ЭП Coonrad–Morrey.
3. Выживаемость ЭП Арете.

Для выявления возможных факторов риска расшатывания выбраны следующие показатели:

- Характеристика пациентов:
 - пол;
 - возраст;
 - ИМТ.
- Анамнестические данные:
 - число перенесенных операций на пораженном локтевом суставе;
 - временной интервал от дебюта РА до момента эндопротезирования.
- Данные клинического и лабораторного предоперационного обследования:
 - амплитуда сгибания/разгибания ЛС до операции;
 - ревматоидный фактор;
 - СОЭ;

- степень активности РА;
- степень ревматоидного поражения ЛС (по классификации Larsen);
- модель имплантированного ЭП.
- Рентгенологические критерии качества эндопротезирования (рис. 2):
 - качество цементирования плечевого компонента;
 - качество цементирования локтевого компонента;
 - передний оффсет плечевого компонента (расстояние от центра ротации ЭП до среднедиафизарной линии в сагиттальной плоскости);
 - передний оффсет локтевого компонента;
 - латеральный оффсет плечевого компонента (расстояние от центра ротации ЭП до среднедиафизарной линии во фронтальной плоскости);
 - латеральный оффсет локтевого компонента;
 - версия плечевого компонента (угол отклонения оси компонента от среднедиафизарной линии в сагиттальной плоскости);
 - версия локтевого компонента;
 - вальгусное отклонение плечевого компонента (угол отклонения оси компонента от среднедиафизарной линии во фронтальной плоскости);
 - вальгусное отклонение локтевого компонента;
 - высота посадки локтевого компонента (расстояние от центра ротации ЭП до суставной поверхности локтевой кости).

Качество цементирования компонентов ЭП ЛС оценено на основании классификации В.Ф. Моггеу, где 1-я степень (адекватное цементирование) соответствует наличию линий просветления в интерфейсе цемент–кость не более 1 мм шириной, при этом цементная мантия покрывает верхушку компонента ЭП. При 2-й степени ширина линий просветления в интерфейсе цемент–кость не превышает 2 мм. Если линии просветления шире 2 мм или мантия не покрывает верхушку компонента ЭП, цементирование является неадекватным.

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Частота осложнений в разных группах сравнивалась с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Анализ количественных параметров, в исследуемых группах проводился с использованием критериев Манна–Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Методом построения классификационных деревьев установлены прогностически важные пороговые значения, определяющие достаточное увеличение риска расшатывания.

Результаты

На среднем сроке наблюдения 3,3 года асептическое расшатывание зафиксировано в 8,6% случаев (7 па-

циентов, у двух из них выявлена нестабильность обоих компонентов ЭП, у четверых – плечевого, у одного – локтевого компонента), септическое расшатывание наблюдалось в 2,5% ($n=2$), разобщение компонентов ЭП – также в 2,5% случаев ($n=2$).

Средний результат по опроснику Mayo составил $75,4 \pm 15,5$ балла, DASH – $38,6 \pm 15,8$ балла, OES – $35,5 \pm 7,9$ балла, EQ5D – $0,580 \pm 0,2$, по визуальной аналоговой шкале качества жизни – $57,4 \pm 19,8\%$. Отличные результаты наблюдались у 23, хорошие – у 19, удовлетворительные – у 15 и неудовлетворительные – у 11 пациентов.

Частота осложнений в группе Coonrad–Moggey составила 5,0%, а в группе Арете – 33,3%, что послужило основанием исследовать выживаемость в этих группах. Пятилетняя выживаемость всех ЭП составила 75,0% (рис. 3), в группе Coonrad–Moggey – 77,8%, в группе Арете – 69,3%.

Средний угол сгибания ЛС до операции составил $67,7 \pm 28,6^\circ$, после операции – $47,2 \pm 11,1^\circ$, разгибания – $134,2 \pm 45,9^\circ$ и $167,4 \pm 17,5^\circ$, средняя амплитуда сгибания-разгибания – $59,1 \pm 45,3^\circ$ и $120,2 \pm 26,2^\circ$ соответственно, при этом подвижность ЛС в группах ЭП Арете и Coonrad–Moggey не различалась. Статистически значимых различий в приросте показателей амплитуды движений в группах различных имплантатов также обнаружено не было (табл. 1).

Статистически значимые факторы риска расшатывания представлены в табл. 2; можно видеть, что самый высокий риск возникает при неполноценном цементировании плечевого компонента (рис. 4).

Обсуждение

Основной целью замещения ЛС у пациентов с его ревматоидным поражением является купирование болевого синдрома, восстановление полной амплитуды движений и стабильности сустава. К сожалению, нет гарантии, что восстановленная функция будет сохранена в долгосрочной перспективе. По данным D.M. Gay и соавт. [19],



Рис. 2. Рентгенологические критерии качества тотального эндопротезирования ЛС: *a, g* – среднедиафизарная линия дистального вала плечевой кости; *b, h* – ось плечевого компонента; *c, i* – среднедиафизарная линия проксимального вала локтевой кости; *d, j* – ось локтевого компонента; *e* – угол вальгусного отклонения локтевого компонента; *f* – угол вальгусного отклонения плечевого компонента; *k* – версия плечевого компонента; *l* – версия локтевого компонента; *m* – передний оффсет плечевого компонента; *n* – передний оффсет локтевого компонента; *o* – высота посадки локтевого компонента

исследовавших отдаленные результаты лечения 283 пациентов с РА, 5-летняя выживаемость локтевых ЭП составила 93%, а частота ревизий — 8,3%. F. Qureshi и соавт. [20] сообщили о 12-летней выживаемости имплантатов у 22 пациентов с РА, составившей 74%. По данным шведского регистра, 10-летняя выживаемость локтевых имплантатов составила 90% [21]. Результаты нашего исследования показывают худший прогноз 5-летней выживаемости имплантов ЛС (75,0%), причем выживаемость имплантатов Арете (69,3%) оказалась меньшей по сравнению с ЭП Coonrad–Morrey (77,8%). Осложнения в группе ЭП Арете встречались значительно чаще, чем в группе ЭП Coonrad–Morrey (33,3 и 4,7% соответственно). Данные неудовлетворительные результаты могут объясняться конст-

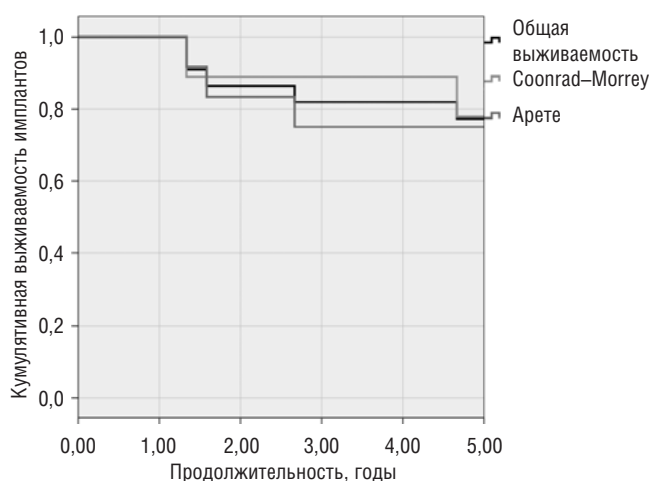


Рис. 3. График выживаемости Каплана–Мейера ЭП ЛС. В качестве конечной точки выбрано время выполненной ревизии или рентгенологически установленного расшатывания компонентов ЭП

Таблица 1 Прирост амплитуды движений локтевого сустава после замещения различными эндопротезами

Функция	ЭП Coonrad–Morrey	ЭП Арете	p
Сгибание	13,75°	23,13°	0,47
Разгибание	26,8°	15,6°	0,46
Амплитуда сгибания-разгибания	37,6°	46,9°	0,85
Пронация	11,6°	26,7°	0,29
Супинация	11,1°	32,5°	0,17

Таблица 2 Статистически значимые факторы риска расшатывания ЭП ЛС

Фактор риска	Пороговые значения	Относительный риск	p
Неполноценное цементирование плечевого компонента	3-я степень	63,6	<0,01
Уровень СРБ	≥36,1 мг/л	25,5	<0,01
Возраст пациента	≥59 лет	17,8	0,01
Угол вальгусного отклонения плечевого компонента	≥9°	12,0	0,02
Модель эндопротеза	Арете	10,0	<0,01
ИМТ	≥32 кг/м²	8,1	<0,01

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

руктивными особенностями эндопротеза Арете, включая отсутствие опорного фланца на плечевом компоненте, меньшую толщину вилки в его мышечковой части (по сравнению с имплантатом Coonrad–Morrey), шероховатую поверхность погружной части ножек эндопротеза.

Статистически значимыми факторами расшатывания ЭП ЛС оказались также погрешности в хирургической технике, а именно: некачественно выполненное цементирование плечевого компонента и его неточное позиционирование во фронтальной плоскости. Влиянию позиционирования имплантатов ЛС на клинические исходы посвящено небольшое количество исследований. Н.Е. Figgie и соавт. [22] выявили влияние переднего оффсета плечевого и локтевого компонентов на функциональные результаты, выживаемость имплантатов и частоту осложнений. Однако исследуемая группа была неоднородна по первичной патологии, что могло повлиять на точность результатов. К. Futai и соавт. [23] флюороскопически изучали биомеханику протезированного локтевого сустава. Авторы показали, что вальгусное положение плечевого компонента относительно плечевой кости значительно повышает нагрузки, возникающие в паре трения металл–полиэтилен. Однако авторы не исследовали влияние неточного позиционирования компонентов на клинические исходы и частоту осложнений. J.C. van der Lugt и соавт. [24] в своем исследовании выявили, что отклонение плечевого компонента во фронтальной и сагиттальной плоскостях приводит к локальному остеолиту в медиальной колонне плечевой кости. При этом остеолит не был прогрессирующим и авторы не наблюдали случаев расшатывания по причине мальпозиции компонентов ЭП. В нашем исследовании подтвердилась связь вальгусной мальпозиции плечевого компонента с повышенным риском расшатывания ЭП. По-видимому, мальпозиция плечевого компонента приводит к существенному изменению биомеханики протезированного сустава. Однако для большей достоверности необходимы дальнейшие исследования, основанные на данных компьютерной томографии.

Как показали результаты нашей работы, кроме конструктивных особенностей моделей эндопротезов и погрешностей в хирургической технике, значимыми факторами риска развития нестабильности компонентов являлись возраст ≥59 лет, ИМТ ≥32 кг/м², уровень СРБ ≥36,1 мг/л. Исследованию возраста как одной из причин расшатывания уделено внимание во многих публикациях, в большинстве из которых сообщается об отсутствии его взаимосвязи с выживаемостью имплантатов [25–27]. Напротив, по результатам нашего исследования было установлено, что пациенты старше 59 лет относятся к группе риска. Это может быть связано с мышечной дисфункцией, сниженной проприоцептивной чувствительностью, неудовлетворительным качеством костной ткани.

Другим немаловажным фактором, существенно влияющим на выживаемость ЭП ЛС, является ИМТ. Его значение >32 кг/м², по нашим наблюдениям, ассоциировано с повышенным риском расшатывания. Данная тенденция подтверждена в статье Y.M. Baghdadi и соавт. [28], сообщивших о результатах ретроспективного исследования 564 ЭП ЛС. Оценивая частоту ревизий в группах пациентов с нормальным ИМТ и различной степенью ожирения, авторы выявили трехкратное увеличение риска ревизионного эндопротезирования у пациентов, страдающих ожирением 2-й степени (95% доверительный интервал 1,61–5,45).



Рис. 4. Рентгенограммы ЛС больного после эндопротезирования ЭП Арете. *а* – боковая проекция, на следующие сутки после операции; *б* – плечевая кость в увеличенном масштабе: верхушка плечевого компонента не покрыта цементной мантией, что свидетельствует о некачественно выполненном цементировании; *в* – по прошествии 71 мес с момента операции диагностировано асептическое расшатывание плечевого компонента. Наблюдается выраженное истончение кортикального слоя плечевой кости, увеличение полости костномозгового канала; *г* – выполнено ревэндопротезирование имплантатом Coonrad–Morrey, Zimmer с импакционной пластикой размельченной губчатой аллокостью

В доступной литературе нами не обнаружено публикаций, оценивающих влияние СРБ на частоту расшатывания компонентов ЭП. С другой стороны, СРБ является маркером активности РА и, как следствие, эффективности консервативного лечения [29]. Наш опыт показывает, что в значительной части случаев у пациентов на момент поступления наблюдаются дефекты костей локтевого сустава, его нестабильность, низкое качество костной ткани, скомпрометированное состояние мягких тканей. Данные факторы способны сократить срок службы ЭП. А. Kodama и соавт. [30], анализируя большой клинический материал, выявили два фактора риска раннего расшатывания ЭП ЛС: короткий временной интервал от дебюта заболевания до эндопротезирования, свидетельствующий о стремительности деструкции сустава, и резко ограниченная или нормальная амплитуда движений сустава до операции. По мнению авторов, выраженная контрактура свидетельствует об ассоциированных склеротических изменениях костей локтевого сустава и наличии остеофитов, в то время как у пациентов с полной амплитудой движений, как правило, наблюдаются костные дефекты, разрушение коллатеральных связок и суставной капсулы, вследствие чего риск расшатывания выше. Исследуя влияние упомянутых факторов на частоту расшатывания, мы не выявили статистически значимого повышения риска развития данного

осложнения. Однако, принимая во внимание небольшой объем исследуемой группы, необходим дальнейший анализ с большим количеством пациентов.

Таким образом, несмотря на последние достижения в эндопротезировании ЛС, частота осложнений в среднесрочном периоде у пациентов с РА остается высокой. Значимыми факторами риска расшатывания являлись погрешности в хирургической технике, недостаточная конструктивная надежность эндопротеза, возраст пациента ≥ 59 лет, ИМТ ≥ 32 кг/м², уровень СРБ $\geq 36,1$ мг/л. Сохранение целостности костной ткани и капсульно-связочного аппарата к моменту выполнения операции, правильная хирургическая техника и применение качественных конструкций позволяют рассчитывать на длительный срок службы ЭП ЛС.

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. Clayton ML. Historical perspectives on surgery of rheumatoid hand. *Hand Clin.* 1989;5(2):111-4.
2. Жабин ГИ, Абелева ГМ. Эндопротезирование локтевого сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 1996;(3):17 [Zhabin GI, Abeleva GM. Endoprosthesis of the elbow joint (literature review). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 1996;(3):17 (In Russ.)].
3. Lehtinen J, Kaarela K, Ikavalko M, et al. Incidence of elbow involvement in rheumatoid arthritis. A 15-year endpoint study. *J Rheumatol.* 2001;28(1):70-4.
4. Fevang TS, Lie SA, Havelin L, et al. Results after 562 total elbow replacements: a report from the Norwegian Arthroplasty Register. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(3):449-56. doi: 10.1016/j.jse.2009.02.020
5. Jenkins PJ, Watts AC, Norwood T, et al. Total elbow replacement: outcome of 1146 arthroplasties from the Scottish Arthroplasty Project. *Acta Orthop.* 2013;84(2):119-23. doi: 10.3109/17453674.2013.784658
6. Кройтору ИИ, Тихилов РМ, Белый КП и др. Эффективность тотального эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей у больных с ревматоидным артритом, по данным биомеханических и электромиографических исследований. Травматология и ортопедия России. 2009;3(53):144-7 [Kroituru II, Tikhilov RM, Belyi KP, et al. The effectiveness of total endoprosthesis of large joints of the lower extremities in patients with rheumatoid arthritis, according to biomechanical and electromyographic studies. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2009;3(53):144-7 (In Russ.)].
7. Роскидайло АА, Макаров СА, Амирджанова ВН, Павлов ВП. Хирургические методы лечения поражения локтевого сустава при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):75-82 [Roskidaylo AA, Makarov SA, Amirdjanova VN, Pavlov VP. Surgical methods of treatment of lesions of the elbow joint in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):75-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-509
8. Корнилов НН, Куляба ТА, Федоров РЭ. Сравнительная оценка среднесрочных функциональных исходов одномышечного и тотального эндопротезирования коленного сустава с использованием различных балльных систем. Травматология и ортопедия России. 2012;(3):12-20 [Kornilov NN, Kulyaba TA, Fedorov RE. Comparative evaluation of the medium-term functional outcomes of single-muscle and total knee arthroplasty using different scoring systems. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2012;(3):12-20 (In Russ.)].
9. Слободской АБ, Лежнев АГ, Бадак ИС и др. Среднесрочные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава имплантатами фирмы «Zimmer» цементной и бесцементной фиксации. Травматология и ортопедия России. 2011;(2):44-9 [Slobodskoi AB, Lezhnev AG, Badak IS, et al. Medium-term results of primary hip arthroplasty by Zimmer implants of cement and cementless fixation. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2011;(2):44-9 (In Russ.)].
10. Gill DR, Morrey BF. The Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty in patients who have rheumatoid arthritis. A ten- to fifteen-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(9):1327-35. doi: 10.2106/00004623-199809000-00012
11. Sanchez-Sotelo J, Baghdadi YM, Morrey BF. Primary linked semiconstrained total elbow arthroplasty for rheumatoid arthritis: a single-institution experience with 461 elbows over three decades. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(20):1741-8. doi: 10.2106/JBJS.15.00649
12. Слободской АБ, Прохоренко ВМ, Дунаев АГ и др. Эндопротезирование локтевого сустава. Гений ортопедии. 2011;(3):61-5 [Slobodskoi AB, Prokhorenko VM, Dunaev AG, et al. Endoprosthesis of the elbow joint. *Genii Ortopedii.* 2011;(3):61-5 (In Russ.)].
13. Слободской АБ, Прохоренко ВМ, Дунаев АГ и др. Эндопротезирование локтевого сустава у молодых пациентов. Гений ортопедии. 2015;(2):26-31 [Slobodskoi AB, Prokhorenko VM, Dunaev AG, et al. Endoprosthesis of the elbow joint in young patients. *Genii Ortopedii.* 2015;(2):26-31 (In Russ.)].
14. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977;18(4):481-91. doi: 10.1177/028418517701800415
15. Morrey BF, Adams RA. Semiconstrained arthroplasty for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 1992;74(4):479-90. doi: 10.2106/00004623-199274040-00003
16. Dawson J, Doll H, Boller I, et al. The development and validation of a patient-reported questionnaire to assess outcomes of elbow surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(4):466-73. doi: 10.1302/0301-620X.90B4.20290
17. Dawson J, Doll H, Boller I, et al. Comparative responsiveness and minimal change for the Oxford Elbow Score following surgery. *Qual Life Res.* 2008;17(10):1257-67. doi: 10.1007/s11136-008-9409-3
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Москва: Практика; 1998. 459 с. [Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]: Trans. with English. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (In Russ.)].
19. Gay DM, Lyman S, Do H, et al. Indications and reoperation rates for total elbow arthroplasty: an analysis of trends in New York State. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(2):110-7. doi: 10.2106/JBJS.J.01128
20. Qureshi F, Draviraj KP, Stanley D. The Kudo 5 total elbow replacement in the treatment of the rheumatoid elbow: results at a minimum of ten years. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(10):1416-21. doi: 10.1302/0301-620X.92B10.22476
21. Swedish shoulder and elbow arthroplasty registry 2011 and 2012. Available from: <http://ssas.se/files/docs/rapp13.pdf>. Accessed Sep 2014 (Swedish).
22. Figgie HE, Inglis AE, Mow C. A critical analysis of alignment factor affecting functional outcome in total elbow arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1986;1(3):169-73. doi: 10.1016/S0883-5403(86)80027-4
23. Futai K, Tomita T, Yamazaki T, et al. In vivo three-dimensional kinematics of total elbow arthroplasty using fluoroscopic imaging. *Int Orthop.* 2010;34(6):847-54. doi: 10.1007/s00264-010-0972-1
24. Van der Lugt JC, Gekus RB, Rozing PM. Limited influence of prosthetic position on aseptic loosening of elbow replacements: 125 elbows followed for an average period of 5.6 years. *Acta Orthop.* 2005;76(5):654-61. doi: 10.1080/17453670510041736
25. Lovy AJ, Keswani A, Dowdell J, et al. Outcomes, complications, utilization trends, and risk factors for primary and revision total elbow replacement. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016;25(6):1020-6. doi: 10.1016/j.jse.2015.12.012
26. Perretta D, van Leeuwen WF, Dyer G, et al. Risk factors for reoperation after total elbow arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(5):824-9. doi: 10.1016/j.jse.2016.12.064
27. Park SE, Kim JY, Cho SW, et al. Complications and revision rate compared by type of total elbow arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013;22(8):1121-7. doi: 10.1016/j.jse.2013.03.003
28. Baghdadi YM, Veillette CJ, Malone AA, et al. Total elbow arthroplasty in obese patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(9):e70. doi: 10.2106/JBJS.M.00364
29. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(8):3-13 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of the effectiveness of modern therapy for rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013;(8):3-13 (In Russ.)].
30. Kodama A, Mizuseki T, Adachi N. Kudo type-5 total elbow arthroplasty for patients with rheumatoid arthritis. *Bone Joint J.* 2017;99-B(6):818-82. doi: 10.1302/0301-620X.99B6.BJJ-2016-1033.R2

Осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии

Бялик В.Е., Макаров С.А., Алексеева Л.И., Бялик Е.И.,
Архипов С.В., Глухова С.И., Нурмухаметов М.Р., Нестеренко В.А.

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

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

Контакты: Валерий
Евгеньевич Бялик;
DoctorBjalik@yandex.ru

Contact: Valery Bjalik;
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 27.08.18

Открывающая угол высокая тибиальная остеотомия (ОУ ВТО) — метод хирургического лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС) с преимущественным поражением медиального отдела, позволяющий восстановить механическую ось нижней конечности, перенести нагрузку с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный отдел, и, таким образом, замедлить прогрессирование ОА, уменьшить или вовсе купировать боль, продлить функцию собственного КС и отдалить тотальное эндопротезирование КС (ТЭК). Как при любом оперативном вмешательстве, при ОУ ВТО могут развиваться общие, местные и специфические для данной операции осложнения.

Цель исследования — изучить осложнения ОУ ВТО, определить влияние дизайна коротких пластин со спейсером, костного трансплантата и/или остеозамещающих материалов, а также возраста, массы тела и величины угла коррекции на развитие осложнений у больных, перенесших данное оперативное вмешательство.

Материал и методы. За период с 2003 по 2016 г. было выполнено 28 ОУ ВТО у 26 пациентов. Соотношение мужчин и женщин составило примерно 2:1. Средний возраст был равен 58,21±11,24 года, индекс массы тела (ИМТ) — 28,56±3,61 кг/м², а угол коррекции — 11,8±2,4°. Фиксацию осуществляли при помощи коротких пластин со спейсером трех разных дизайнов: Puddu plate I, II и Osteomed. Костную пластику выполняли при помощи аутотрансплантата из крыла подвздошной кости, либо биodeградируемым остеозамещающим материалом — β-трикальций фосфатом — в форме прямоугольных блоков, либо Inject. При размере клина <10 мм костную пластику не выполняли.

Результаты и обсуждение. В 11 случаях из 28 (39,25%) было диагностировано 12 осложнений. Из них было 8 случаев боли в области имплантированной пластины, три внутрисуставных перелома латерального тибиального плато и одно нарушение полимеризации жидкого β-трикальций фосфата. Статистически достоверных связей исследуемых параметров с развитием осложнений выявлено не было.

Заключение. Осложнения, связанные с фиксатором, развиваются с одинаковой частотой независимо от дизайна коротких пластин со спейсером. Применения жидкой формы β-трикальций фосфата следует избегать при закрытии остеотомического клина. Возраст, масса тела и величина угла коррекции не ассоциированы с развитием осложнений при ОУ ВТО.

Ключевые слова: коленный сустав; открывающая угол высокая тибиальная остеотомия; осложнения; боль; перелом латерального тибиального плато; замедленное сращение; несращение.

Для ссылки: Бялик ВЕ, Макаров СА, Алексеева ЛИ и др. Осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):641-648.

COMPLICATIONS OF OPENING WEDGE HIGH TIBIAL OSTEOTOMY

Byalik V.E., Makarov S.A., Alekseeva L.I., Bjalik E.I.,
Arkhipov S.V., Glukhova S.I., Nurmukhametov M.R., Nesterenko V.A.

Opening wedge high tibial osteotomy (OWHTO) is a surgical treatment option for osteoarthritis (OA) of the knee with a predominant lesion of its medial segment, which can restore the mechanical axis of the lower limb, transfer load from affected medial to intact lateral part of knee joint, and thus slow OA progression, reduce or even abolish pain, prolong the function of the patient's own knee joint, and delay total knee arthroplasty. Like any surgical intervention, OWHTO can be responsible for common, local, and specific surgical complications.

Objective: to investigate complications from OWHTO and to determine the impact of the design of short spacer plates, bone graft materials and/or bone substitutes, as well as age, body weight and wedge angle correction on the development of complications in patients undergoing this surgery.

Subjects and methods. Twenty-eight OWHTOs were performed in 26 patients in 2003 to 2016. The male and female ratio was approximately 2:1. The patients' mean age was 58.1±11.24 years; body mass index, 28.56±3.61 kg/m²; correction angle, 11.8±2.4°. Fixation was carried out using short spacer plates of three different designs: Puddu plate I, II, and Osteomed. Bone grafting was performed applying an iliac wing autograft or a biodegradable bone substitute (β-tricalcium phosphate) as rectangular blocks, or Inject. Bone grafting was not done when the wedge size was <10 mm.

Results and discussion. Twelve complications were diagnosed in 11 of the 28 (39.25%) cases. Of these, there were 8 cases of pain at the site of the implanted plate, three intra-articular fractures of the lateral tibial plateau, and one case of impaired polymerization of liquid β-tricalcium phosphate. There were no statistically significant relationships between the parameters investigated and the development of complications.

Conclusion. Clamp-associated complications develop with the same frequency regardless of the design of short spacer plates. The use of liquid β-tricalcium phosphate should be avoided in closing wedge osteotomy. Age, body weight, and the magnitude of a correction angle are unassociated with the development of complications in OWHTO.

Keywords: knee joint; opening wedge high tibial osteotomy; complications; pain; lateral tibial plateau fracture; delayed fusion; non-fusion.

For reference: Byalik VE, Makarov SA, Alekseeva LI, et al. Complications of opening wedge high tibial osteotomy.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):641-648 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-641-648

Первое сообщение о лечении остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС) методом остеотомии большеберцовой кости принадлежит J.P. Jackson и датировано 1958 г. [1]. С того момента было разработано множество оперативных методов выполнения высокой тибиальной остеотомии (ВТО), основными среди которых являются открывающая угол (ОУ), закрывающая угол (ЗУ) и сводчатая остеотомия (dome-osteotomy) [2–4]. Независимо от предпочитаемого хирургом метода операции, любая корректно выполненная ВТО приводит к восстановлению механической оси нижней конечности, перенесению нагрузки с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный, замедлению прогрессирования ОА, продлению функции собственного КС и отдалению тотального эндопротезирования КС (ТЭК) [5–7]. На сегодняшний день ОУ техника выполнения ВТО пользуется наибольшей популярностью среди травматологов-ортопедов во всем мире. Это связано с относительной простотой ее выполнения, отсутствием необходимости в массивной диссекции мягких тканей, остеотомии малоберцовой кости и нарушении целостности проксимального тибioфибулярного сочленения, а также значительным снижением вероятности повреждения малоберцового нерва [8, 9].

Как и любое хирургическое вмешательство, ОУ ВТО сопряжена с риском развития осложнений, к числу которых, помимо общих [тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, инсульт и т.д.] и местных (глубокая и/или поверхностная инфекция и т.д.), относятся специфичные для данной операции: переломы латерального тибального плато с распространением линии перелома на суставную поверхность и без него, разрывы латеральной кортикальной петли, замедленные сращения и несращения, переломы металлофиксаторов, потеря коррекции, остеолит аутотрансплантата (при закрытии остеотомического клина) и боль в проекции имплантированной пластины [9–24].

Целью нашего исследования стало изучение осложнений ОУ ВТО; определение влияния дизайна коротких пластин со спейсером, костного трансплантата и/или остеозамещающих материалов, а также возраста, массы тела и величины угла коррекции на развитие осложнений у больных, перенесших данное оперативное вмешательство.

Материал и методы

В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2006 по 2017 г. ОУ ВТО была выполнена на 28 КС у 26 пациентов. Соотношение мужчин и женщин было 2:1. Двум мужчинам с интервалом в год были выполнены двусторонние ОУ ВТО. Средний возраст на момент операции составил $58,21 \pm 11,24$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $28,56 \pm 3,61$ кг/м², а величина угла коррекции — $11,8 \pm 2,4^\circ$. С целью изучения влияния возраста, ИМТ и угла коррекции на развитие осложнений больные были разделены на 6 групп: моложе и старше 58 лет, с ИМТ $\leq 28,5$ и $> 28,5$ кг/м², и углом коррекции $\leq 12^\circ$ и $> 12^\circ$.

Мы считали, что ВТО может быть выполнена в следующих случаях: изолированный ОА медиального отдела КС любой стадии без костных дефектов, отсутствие изменений или I–II стадия ОА в пателлофemorальном сочлене-

нии, интактный латеральный тибioфemorальный отдел КС, амплитуда движений $> 100^\circ$, ИМТ < 40 кг/м², высокая степень исходной функциональной активности пациента, варусная деформация КС до $17,5^\circ$. Противопоказаниями к данной операции были: тяжелые сопутствующие соматические заболевания, предшествующая инфекция, пателлофemorальный ОА III–IV стадии, ОА латерального тибioфemorального отдела любой стадии, ИМТ > 40 кг/м², ограничение объема сгибательных движений $> 25^\circ$, отсутствие латерального мениска.

Предоперационное планирование осуществляли при помощи телерентгенограмм нижней конечности, угол коррекции рассчитывали по методу Миниаци. Дополнительно использовали рентгеновские снимки КС в боковой проекции. Стадию дегенеративного процесса оценивали по рентгенологической классификации Kellgren–Lawrence. На момент операции гонартроз III стадии был диагностирован в 19 КС, в оставшихся 9 выраженность дегенеративных изменений соответствовала II стадии.

ОУ ВТО выполняли на рентгенопрозрачном столе в положении больного на спине. Доступ к медиальной поверхности большеберцовой кости (ББК) осуществляли на 1 см ниже медиального отдела сустава, длиной 5–6 см, посередине между бугристостью и заднемедиальным краем ББК. После рассечения фасции мобилизовали место крепления к ББК сухожилий «поверхностной гусиной лапки» и поверхностную порцию медиальной боковой связки. Для предотвращения повреждения сухожилия отводили кзади костным ретрактором. Острым путем периостально выделяли передний и задне-внутренний края ББК. Далее под контролем электронного оптического преобразователя (ЭОП) вводили направляющие спицы таким образом, чтобы линия будущей остеотомии проходила косо во фронтальной плоскости, начинаясь на 3,0–3,5 см ниже суставной линии медиального отдела КС, на 0,2–0,5 см выше места крепления собственной связки надколенника к бугристости ББК и заканчивалась в точке, расположенной на 1,5 см ниже суставной щели латерального тибioфemorального отдела КС, на 0,5 см кнутри от латерального кортикального слоя ББК на уровне верхней трети проксимального тибioфибулярного сочленения. Затем осуществляли остеотомию при помощи осциллирующей пилы и долота по выбранному ранее направлению. Остеотомию осуществляли осторожно, чтобы избежать внутрисуставных переломов. Следующим этапом под контролем ЭОП осуществляли расклинивание проксимального и дистального фрагментов ББК при помощи двойного расклинивающего долота до достижения механической осью нижней конечности точки Фуджисава (62,5% от длины тибального плато, при начале отсчета от медиального края внутреннего мышечка ББК). Фиксацию достигнутого угла коррекции производили при помощи коротких пластин со спейсером трех разных дизайнов: пластина Puddu I (n=5), пластина Puddu II (n=14), Osteomed (n=9). Если размер созданного остеотомического клина не превышал 10 мм, то костную пластину не осуществляли. В тех случаях, когда размер клина был > 10 мм, выполняли костную пластику при помощи аутотрансплантата из крыла подвздошной кости (n=9), либо биодеградируемого остеозамещающего материала ChronOs (β-трикальций фосфат) в форме Inject (n=8), либо прямоугольных блоков (n=7). По завершении перечисленных манипуляций делали финальный снимок в пря-

мой и боковой проекциях, обильно промывали рану антисептическим раствором, после чего послойно ушивали рану наглухо.

Послеоперационное ведение больных включало в себя анальгетическую, антибактериальную и антикоагулянтную терапию, иммобилизацию в ортезе в положении полного разгибания в КС, в течение 8 нед со дня операции. Послеоперационная программа реабилитации состояла из упражнений, направленных на пассивную разработку движений в КС на аппарате пассивной роботизированной механотерапии суставов Artromot, мобилизации надколенника, а также упражнений на укрепление мышц бедра и голени. Для ходьбы больные использовали дополнительную опору на костыли в течение 2 мес, далее 2 нед с опорой на трость, после чего разрешали ходьбу с полной опорой на оперированную ногу.

Для изучения результатов оценивали боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), клиническое и функциональное состояние КС по шкале Knee Society Score (KSS), телерентгенограммы нижней конечности и рентгенограммы КС в боковой проекции в предоперационном периоде, через 3 мес и год после операции. Ближайшие результаты оценивали по изменению показателей вышеуказанных шкал. Так, значения боли по ВАШ от 0 до 20 мм мы считали отличным, 21–40 мм – хорошим, 41–60 мм – удовлетворительным, >60 мм – неудовлетворительным результатом. Аналогичным образом оценивали изменения функционального и объективного состояния КС по шкале KSS. Значения функционального и объективного счета <50 баллов соответствовали неудовлетворительному результату, 51–70 – удовлетворительному, 71–85 – хорошему и 86–100 – отличному результату. Поскольку общий счет KSS является суммой указанных выше параметров, при его значении ≤100 результат считали неудовлетворительным, 101–140 – удовлетворительным, 141–170 – хорошим и >171 – отличным. По рентгенограммам оценивали раскрытие суставной щели КС, сращение проксимального и дистального фрагментов ББК, наличие/отсутствие признаков прогрессирования гонартроза. Признаки прогрессирования гонартроза оценивали в соответствии с классификацией Kellgren–Lawrence.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали при по-

моши среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы и квартилей. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Распределение больных по возрасту было абсолютно равномерным (14 операций были выполнены больным моложе 14 и старше 58 лет). Значения ИМТ, близкие к норме, имели 15 больных, в 13 случаях ИМТ был >28,5 кг/м². Угол коррекции в 12 случаях был <12°, а в 16 – имел большую величину.

В 11 случаях из 28 (39,25%) было диагностировано 12 осложнений (табл. 1).

Наиболее частым осложнением была боль в проекции имплантированной пластины ($n=8$), которая требовала периодического приема анальгетических препаратов. Удаление металлоконструкции осуществляли после консолидации остеотомического клина, в среднем через 12–18 мес с момента операции. Однако при повторных осмотрах через 6–12 мес после удаления пластины у 3 из 8 пациентов болевой синдром в области, где ранее была имплантирована пластина, сохранялся, по-прежнему требуя периодического приема НПВП. Как правило, мы назначали селективные НПВП (с-НПВП): мовалис по 7,5 мг 1–2 раза в сутки либо аркоксиа 60 мг 1–2 раза в сутки. Нам не удалось выявить достоверные связи между развитием болевого синдрома в области имплантированной пластины и дизайном фиксатора, ИМТ, величиной угла коррекции или возрастом больных. Полученные нами данные суммированы в табл. 2.

У одного из 8 больных, которому пластика остеотомического клина была осуществлена при помощи ChronOs Inject, не произошло полной полимеризации биодеградируемого остеозамещающего материала. Как следствие, через несколько недель с момента операции сформировался свищ с отделяемым, состоящим из ChronOs, присоединилась поверхностная инфекция. Однако при посеве возбудителя инфекции идентифицировать не удалось. Больной в течение 6 нед получал антибактериальную терапию препаратом фторхинолонового ряда – моксифлоксацином (авелокс) по 400 мг/сут. Свищ закрылся в течение 4 нед, инфекция купирована, рецидивов не было.

Таблица 1 Структура осложнений

Осложнения	Количество	Последствия	Лечение	Исход
Внутрисуставной интраоперационный перелом латерального тибialного плато	2			Консолидация переломов
Внутрисуставной перелом латерального тибialного плато, выявленный в послеоперационном периоде	1	Несращение, перелом фиксатора, потеря коррекции	Удаление металлоконструкции, костная пластика клина	Консолидация после повторной операции в течение 6 мес
Нарушение полимеризации ChronOs Inject	1	Формирование свища с отделяемым ChronOs, поверхностная инфекция	Антибактериальная терапия (авелокс 400 мг/сут)	Закрытие свища, инфекция вылечена, рецидивов не было
Боль в проекции имплантированной пластины	8	Необходимость в периодическом приеме анальгетических препаратов	НПВП по мере необходимости	В трех случаях болевого синдрома сохранялся и после удаления пластины

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 2 Влияние разных факторов на развитие боли в области имплантированной пластины, n (%)

Оцениваемые факторы	Отсутствие боли в области имплантированной пластины	Боль в области имплантированной пластины	p
Возраст моложе 58 лет (n=14)	10 (71,43)	4 (28,57)	1,0
Возраст старше 58 лет (n=14)	10 (71,43)	4 (28,57)	1,0
ИМТ $\leq 28,5$ кг/м ² (n=15)	10 (66,67)	5 (33,33)	0,54
ИМТ $> 28,5$ кг/м ² (n=13)	10 (76,92)	3 (23,08)	0,54
Угол коррекции $\leq 12^\circ$ (n=12)	9 (75,0)	3 (25,0)	0,71
Угол коррекции $> 12^\circ$ (n=16)	11 (68,75)	5 (31,25)	0,71
Пластина Puddu II (n=14)	12 (85,71)	2 (14,29)	0,08
Пластина Osteomed (n=9)	5 (55,56)	4 (44,44)	0,2
Пластина Puddu I (n=5)	3 (60,0)	2 (40,0)	0,54



Рис. 1. Рентгенограммы больного Т. сразу после операции (а) и через 3 мес после нее (б)

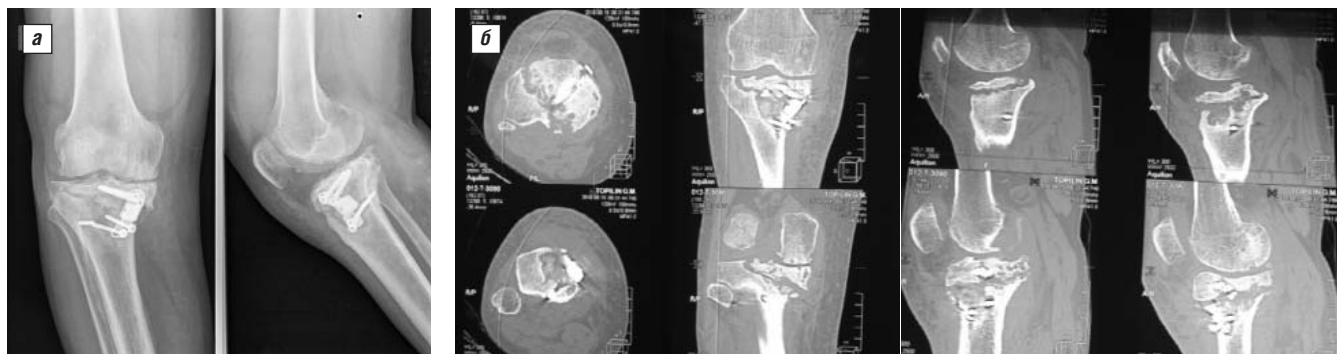


Рис. 2. Рентгенограммы (а) и компьютерные томограммы (б) больного Т. перед повторной операцией



Рис. 3. Рентгенограммы больного Т. сразу после повторной операции (а) и через 6 мес после нее (б)

У 3 (10,72%) больных были выявлены переломы латерального тибального плато с распространением линии перелома на суставную поверхность. Два из них были диагностированы интраоперационно при расклинивании большеберцовой кости. Еще один был диагностирован в послеоперационном периоде на контрольном осмотре по прошествии 2 мес со дня операции. Так, через 2 мес после первичной операции на контрольной рентгенограмме была визуализирована потеря достигнутой интраоперационно коррекции, при этом явной линии перелома ни в прямой, ни в боковой проекции видно не было (рис. 1). Поскольку перелом был стабильным, больному было рекомендовано ходить без опоры на оперированную ногу. Еще через несколько месяцев на контрольной рентгенограмме были визуализированы несращение, четко контурированная линия перелома, продолженная от верхушки остеотомического клина в латеральном и проксимальном направлениях с переходом на суставную поверхность, перелом кортикального винта, уве-

личение варусной деформации. Больного госпитализировали для повторной операции. Для предоперационного планирования была выполнена компьютерная томография (КТ) области несращения (рис. 2). По прошествии 6 мес после первичной операции было проведено повторное оперативное вмешательство: удаление металлоконструкции и костная пластика остеотомического клина аутооттрансплантатом из крыла подвздошной кости с накостным остеосинтезом опорной мышечковой пластиной. Перелом консолидировался в течение

полугода после повторной операции (рис. 3), получен удовлетворительный функциональный результат. Переломы, выявленные интраоперационно, консолидировались в течение нескольких месяцев и не повлияли на процесс послеоперационного ведения больных и их реабилитации. Следует отметить, что в сравнении с двумя больными, у которых перелом консолидировался, пациент с несращением имел самый высокий ИМТ. Сравнительная характеристика больных с переломами латерального тибального плато приведена в табл. 3.

Не выявлено достоверных связей между исходами переломов латерального тибального плато и возрастом, ИМТ или углом коррекции. Также нет достоверных связей между несращением и дизайном фиксатора, несращением и костно-пластическим материалом. Статистические данные представлены в табл. 4 и 5.

Несмотря на достаточно большой процент осложнений, нами была выявлена следующая динамика изменения боли по ВАШ: до операции она составляла в среднем $72,77 \pm 11,62$ мм, через 3 мес — $20,19 \pm 11,08$, а через год — $8,26 \pm 6,47$ мм. Одновременно с ослаблением боли мы отмечали улучшение объективного и функционального счета KSS: с $44,77 \pm 12,42$ и $54,25 \pm 13,2$ балла перед операцией до $77,03 \pm 10,39$ и $79,8 \pm 13,81$ к 3-му месяцу и $81,38 \pm 7,34$ и $85,57 \pm 11,77$ через год после операции. Обобщенные результаты динамики боли по ВАШ, объективного, функционального и общего счета KSS представлены на рис. 4.

В итоге мы получили 11 отличных, 14 хороших и три удовлетворительных результата.

Обсуждение

Осложнения при ОУ ВТО явление не редкое и в отдельных исследованиях встречается с частотой вплоть до 45,8% [9–25]. По данным метаанализа, на 2821 операцию было выявлено всего 14% осложнений. Однако если добавить к ним боль в проекции фиксатора и операции по его удалению вследствие болевого синдрома, то доля осложнений увеличивается до 23% [14]. В нашем исследовании осложнения были выявлены в 39,25% случаев, что соответствует мировой статистике.

В изученных нами статьях частота ТГВ при ОУ ВТО составляет от 0 до 9,8% [9, 12, 19, 21, 23–25], ТЭЛА — 0,5% [11]. Инфаркт миокарда, инсульт и летальные исходы не описаны. В нашем исследовании общих осложнений не было.

По данным современной литературы (после 2000 г.), поверхностная и глубокая инфекция были диагностированы в течение года со дня операции с частотой до 10% [12, 18, 21–24]. Интересные данные относительно поверхностной инфекции представлены в метаанализе N.J. Lash и соавт. [14], которые сделали акцент на связь остеозамещающего материала с развитием поверхностной инфекции. По их данным, на 113 ОУ ВТО с применением гидроксиапатита было выявлено 7 (6,2%) поверхностных раневых инфекций, в то время как при использова-

Таблица 3 Сравнительная характеристика больных (n=3) с внутрисуставными переломами латерального тибального плато

Параметры	Пациенты		
	с посттравматическим ОА	с ОА	с ОА
Пол	Женщина	Мужчина	Мужчина
Возраст, годы	41	75	63
ИМТ, кг/м²	24,3	30,9	35,08
Угол коррекции	13°	11°	15°
Перелом был диагностирован	Интраоперационно при расклинивании		В послеоперационном периоде
Остеосинтез после ОУ ВТО	Неблокируемая короткая пластина со спейсером для ОУ ВТО Osteomed		Неблокируемая короткая пластина со спейсером для ОУ ВТО пластина Puddu II Arthrex
Костная пластика	Биодеградируемый остеозамещающий материал ChronOs Inject (β-трикальций фосфат)		
Перелом фиксатора	Нет	Перелом кортикального винта	
Потеря коррекции	Нет	Да	

Таблица 4 Влияние различных факторов на возникновение и консолидацию перелома латерального тибального плато

Оцениваемые факторы	Перелома тибального плато не было, n (%)	Перелом латерального тибального плато, n (%)	Исход перелома	p
Возраст моложе 58 лет (n=14)	13 (92,86)	1 (7,14)	Перелом консолидировался	0,54
Возраст старше 58 лет (n=14)	12 (85,71)	2 (14,29)	Один консолидировался, один — нет	0,53
ИМТ ≤ 28,5 кг/м ² (n=15)	14 (93,33)	1 (6,67)	Перелом консолидировался	0,45
ИМТ > 28,5 кг/м ² (n=13)	11 (84,62)	2 (15,38)	Один консолидировался, один — нет	0,45
Угол коррекции ≤ 12° (n=12)	11 (91,67)	1 (8,33)	Перелом консолидировался	0,72
Угол коррекции > 12° (n=16)	14 (84,62)	2 (12,5)	Один консолидировался, один — нет	0,72

Таблица 5 Влияние фиксаторов и костно-пластического материала на консолидацию при переломах латерального тибального плато

Пластины и костно-пластический материал	Частота применения, n (%)	Из них при переломах, n (%)	Консолидация перелома
Пластина Puddu II	14 (100,0)	1 (7,14)	Не консолидировался
Пластина Osteomed	9 (100,0)	2 (22,23)	Оба консолидировались
Пластина Puddu I	5 (100,0)	0	
Аутокость	9 (100,0)	0	
ChronOs блоки	7 (100,0)	0	
ChronOs Inject	8 (100,0)	3 (37,5)	Два консолидировались, один — нет

нии других остеозамещающих материалов (ауто- и алло-кость, трикальций фосфат и кальций фосфат, биогласс, смешанные остеозамещающие материалы), либо без закрытия остеотомического клина (2035 операций) общая доля поверхностных инфекций составила всего лишь 0,6%. Аналогичной статистики для глубоких инфекций в области остеотомии авторы не дают, однако приводят общую ее частоту, равную 1%, от 2821 операции. В нашей работе у одного больного развилась поверхностная инфекция вследствие неполной полимеризации остеозамещающего материала ChronOs Inject (β -трикальций фосфат) и формирования свища, которая была успешно купирована пероральным приемом моксифлоксацина в течение 6 нед. Ближайший результат лечения больного — удовлетворительный.

Что касается осложнений, специфичных для ОУ ВТО, то боль в проекции имплантированной пластины / области формирования клина была изучена лишь несколькими авторами. Так, Т. Woodacre и соавт. [12] описали 7,2% случаев боли в области фиксатора при имплантации пластины Tomofix и 8,3% при использовании Puddu. В то же время Р. Niemeyer и соавт. [26] приводят данные о необходимости удаления Tomofix у 40,6% больных вследствие постоянной боли, а R.W. Vroouwet и соавт. [28] в своей работе выявили ее в 60% случаев применения пластины Puddu. По данным Т.А. Roberson и соавт. [24], частота болевого синдрома достигает 20% при применении пластин ContourLock и Osteotomy Plate (EBI). По результатам метаанализа боль в проекции имплантированной пластины была выявлена в 4,3% случаев, удаление металлофиксатора выполнено в 5% [14]. Мы диагностировали боль в проекции имплантированной пластины у 8 пациентов (28,57%): у 4 при использовании пластины Osteomed, у 2 — Puddu II и у 2 — Puddu I. Достоверной связи с дизайном фиксатора не было. Неизвестно, был ли энтезис места прикрепления сухожилий поверхностной «гусиной лапки» у больных, среди которых наблюдалось данное осложнение. После удаления фиксатора боль сохранилась у трех больных из 8. В зарубежной литературе также нет информации о наличии энтезита в этой области.

Такие серьезные осложнения, как перелом латерального тибального плато и разрыв латеральной кортикальной петли, по данным мировой литературы, встреча-

ется с частотой от 0,3 до 35% [9, 10, 13, 15, 17, 19–21]. В работе D. Pape и соавт. [27] при сравнении двух групп пациентов, которым остеосинтез после ОУ ВТО был выполнен фиксаторами Puddu II и TomoFix, частота интраоперационных переломов латерального тибального плато составила 66 и 73% соответственно. Данное осложнение возникает как непосредственно интраоперационно, так и в течение 6 нед в послеоперационном периоде, когда больные дают частичную нагрузку на оперированную ногу [9, 17, 19, 28, 29].

Замедленные сращения и несращения после ОУ ВТО могут развиваться как вследствие интра- и послеоперационных переломов, так и без них и были диагностированы у 0–12% оперированных больных [11, 15, 16, 19, 20, 22, 24, 30]. В метаанализе доля замедленных сращений / несращений при использовании неблокируемых и блокируемых пластин существенно не различалась и составила соответственно 3,7 и 2,6%. Применение блокируемых пластин в случаях, когда не было необходимости в костной пластике остеотомического клина, привело к развитию замедленной консолидации и/или несращению лишь в 1,4% случаев. По данным метаанализа, при закрытии остеотомического клина аллотрансплантатом доля замедленных сращений / несращений составила 4,6%, а ауто- и аллокости — 2,6%, при одновременном применении ауто- и аллокости — 3,5%. Меньшее количество замедленных сращений и несращений было получено при закрытии остеотомического клина трикальций фосфатом (3,2%), кальций фосфатом (1,4%), гидроксиапатит-трикальций фосфатом (1%) и гидроксиапатитом (0%). В тех случаях, когда не было необходимости в закрытии остеотомического клина, число замедленных сращений / несращений составило 1,4% [14].

Переломы пластин и винтов после ОУ ВТО, как правило, усталостные и происходят по причине микроподвижности на фоне замедленного сращения и несращения [15, 17, 22]. Чаще всего такие осложнения единичны, однако есть работы, описывающие большое число переломов фиксаторов в пределах одного исследования. Так, Е.М. Nelissen и соавт. [23] описывают три перелома пластины Puddu I и 6 винтов у больных, которые в процессе реабилитации не давали нагрузку на оперированную ногу, а также 9 переломов винтов у больных, которые давали частичную нагрузку на оперированную ногу в процессе послеоперационной реабили-

тации. Аналогичную статистику для этого фиксатора приводят G. Spahn и соавт. [5] (два перелома пластины, 7 переломов винтов). В метаанализе N.J. Lash и соавт. [14] выявили несостоятельность фиксаторов в 59 случаях из 2148 операций (2,8%) при использовании неблокируемых пластин, в то время как при применении блокируемых пластин несостоятельность фиксатора была диагностирована лишь в трех случаях на 681 операцию (0,4%). Крайне интересным результатом метаанализа является следующий факт: несмотря на то что несостоятельность фиксатора в 6,75 раза чаще встречается при использовании неблокируемых пла-

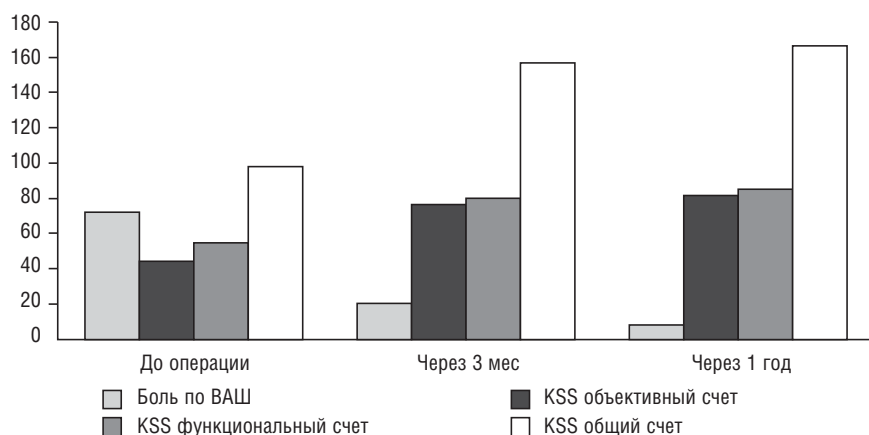


Рис. 4. Изменение боли по ВАШ, а также объективного, функционального и общего счета KSS в течение года после операции

стин по сравнению с блокируемыми, число потерь коррекции и количество сращений оказалось сопоставимым для обоих типов фиксаторов.

В нашей работе было выявлено три перелома (10,72%) латерального тибialного плато, два из них возникли интраоперационно, один был диагностирован на контрольном осмотре больного через 2 мес после операции. При этом два интраоперационных перелома консолидировались в течение 3 мес со дня операции и не требовали никаких дополнительных хирургических вмешательств. Определенный интерес представляет случай выявления перелома латерального тибialного плато в послеоперационном периоде. Мы считаем наиболее вероятной причиной развития данного осложнения невозможность короткой пластины со спейсером (Puddu II) выдерживать нагрузки, оказываемые на остеотомический клин даже при минимальной опоре на оперированную ногу ($\leq 25\%$ от массы тела) во время реабилитации. Также, на наш взгляд, важным фактором в развитии данного осложнения стала избыточная масса тела пациента (ИМТ $35,08 \text{ кг/м}^2$, максимальное значение данного показателя в нашем исследовании). Чем больше масса тела пациента, тем большую нагрузку испытывают верхушка остеотомического клина и фиксатор в момент частичной опоры на ногу в процессе реабилитации. Таким образом, недостаточная первичная стабильность фиксатора вкпе с избыточной массой тела пациента привели к постепенному формированию перегрузочного перелома верхушки остеотомического клина с распространением линии перелома латерально и на суставную поверхность. Поскольку имелось полное разобщение медиального и латерального мыщелков ББК, то микроподвижность между фрагментами была значительной, что в результате привело к единственному случаю несращения и усталостному перелому кортикального винта и в итоге потребовало удаления фиксатора, костной пластики и повторного остеосинтеза опорной пластиной. Через полгода после повторной операции перелом консолидировался, ближайший результат удовлетворительный.

Влияние возраста, массы тела и величины остеотомического клина на риск развития перелома латерального тибialного плато и как следствие замедленного сращения или несращения, а также результат операции на сегодняшний день оцениваются противоречиво [9, 19, 20, 23, 31–34]. Так, D.E. Bonasia и соавт. [31] пришли к выводу, что возраст старше 56 лет ассоциирован с плохими результатами. В работе A.E. Staubli и соавт. [34] все осложнения, приведшие к ревизиции и повторным оперативным вмешательствам, зафиксированы у больных старше 64-летнего возраста. G.N. Yacobucci и M.R. Cocking [33] разделяют мнение о том, что выполнять ВТО больным старше 65 лет и с ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$ не следует. E.M. Nelissen и соавт. [23] описали достоверно большее число осложнений у больных, величина раскрытия клина которых была $>10 \text{ мм}$, по сравнению с больными, у которых величина раскрытия клина была $<10 \text{ мм}$. B.S. Miller и соавт. [19] выявили достоверную связь между размером клина, повышенными значениями ИМТ и осложнениями. В свою очередь, G. Meidinger и соавт. [32] считают, что повышенные значения ИМТ у мужчин достоверно связаны с развитием несращения, в то время как возраст и величина угла коррекции не влияют на развитие несращения. В противоположность всем вышепе-

речисленным авторам, G. Spahn [21], а также J. Dixel и соавт. [9] утверждают, что никакие пациент-специфические параметры не оказывают влияния на развитие осложнений при ОУ ВТО. В нашей работе осложнения с одинаковой частотой случались в группах моложе и старше 58 лет, с ИМТ больше и меньше $28,5 \text{ кг/м}^2$, с размером остеотомического клина больше и меньше 12° . Несмотря на то что статистически достоверной связи между пациент-специфическими характеристиками и развитием осложнений нами выявлено не было, в случае с послеоперационным переломом латерального тибialного плато, на наш взгляд, ожирение II стадии сыграло существенную роль в развитии осложнения.

Также описаны редкие случаи осложнений, таких как гематома и выпот в коленный сустав (2,2%) [11], компартмент-синдром (0,9%) [12], травматическая неврома (1%) [20], комплексный регионарный болевой синдром ($n=1$) [24], травма сосуда (0,4–1,7%) [12, 30]. В нашей работе вышеперечисленных осложнений не было.

Заключение

Большую часть осложнений при ОУ ВТО, связанных с фиксаторами, составляет боль в области имплантированной пластины, которая может быть купирована приемом НПВП. На результат операции это осложнение влияния не оказывает. Статистически достоверные различия по частоте осложнений при использовании одностипных коротких пластин со спейсером, имеющих разный дизайн, отсутствуют. Большой процент осложнений, связанных с пластинами (боль в области имплантации, замедленное сращение и несращение, потеря коррекции, переломы фиксатора), по литературным и нашим собственным данным, свидетельствует о том, что на данном этапе развития мировой ортопедии отсутствует оптимальный фиксатор для ОУ ВТО. Дальнейшее совершенствование фиксаторов для ОУ ВТО, вероятно, должно быть направлено на увеличение первичной стабильности фиксации, что позволит избежать большинства из обсужденных в данной статье осложнений. Отсутствует статистически достоверная связь типа остеозамещающего материала и костного трансплантата с развитием осложнений. Однако два осложнения, повлиявшие на результат операции, были получены при использовании биодеградируемого остеозамещающего материала ChronOs Inject. Данную форму β -трикальций фосфата мы не рекомендуем к применению при закрытии остеотомического клина. Пол, возраст, масса тела пациента и величина угла коррекции не имеют достоверной статистической связи с развитием осложнений при ОУ ВТО, следовательно, некорректно ориентироваться на них при определении показаний к ОУ ВТО (за исключением ИМТ $>40,0 \text{ кг/м}^2$).

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

- Jackson JP. Osteotomy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Jt Su Br.* 1958;40:826.
- Coventry MB. Osteotomy of the upper portion of the tibia for degenerative arthritis of the knee. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1965;47:984-90. doi: 10.2106/00004623-196547050-00008
- Hernigou P, Medevielle D, Debeyre J, Goutallier D. Proximal tibial osteotomy for osteoarthritis with varus deformity. A ten to thirteen-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 1987 Mar;69(3):332-54. doi: 10.2106/00004623-198769030-00005
- Esenkaya I, Unay K, Akan K. Proximal tibial osteotomies for the medial compartment arthrosis of the knee: a historical journey. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2012 Apr;7(1):13-21. doi: 10.1007/s11751-012-0131-x
- Spahn G, Klinger HM, Harth P, Hofmann GO. Cartilage regeneration after high tibial osteotomy. Results of an arthroscopic study. *Z Orthop Unfall.* 2012 Jun;150(3):272-9. doi: 10.1055/s-0031-1298388. Epub 2012 Jun 22.
- Sundaram NA, Hallett JP, Sullivan MF. Dome osteotomy of the tibia for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg.* 1986 Nov;68-B(5). (<http://bjj.boneandjoint.org.uk/content/bjjbr/68-B/5/782.full.pdf>).
- Kanamiya T, Naito M, Hara M, Yoshimura I. The influences of biomechanical factors on cartilage regeneration after high tibial osteotomy for knees with medial compartment osteoarthritis: clinical and arthroscopic observations. *Arthroscopy.* 2002 Sep;18(7):725-9. doi: 10.1053/jars.2002.35258
- Koshino T, Murase T, Saito T. Medial opening-wedge high tibial osteotomy with use of porous hydroxyapatite to treat medial compartment osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A:78-85. doi: 10.2106/00004623-200301000-00013
- Dexel J, Fritzsche H, Beyer F, et al. Openwedge high tibial osteotomy: incidence of lateral cortex fractures and influence of fixation device on osteotomy healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017. doi: 10.1007/s00167-015-3730-5
- Van Raaij MT, Brouwer RW, de Vlieger R, et al. Opposite cortical fracture in high tibial osteotomy: Lateral closing compared to the medial opening-wedge technique. *Acta Orthop.* 2008;79:508-14. doi: 10.1080/17453670710015508
- Wildner M, Peters A, Hellich J, Reichl A. Complications of high tibial osteotomy and internal fixation with staples. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1992;111:210-2. doi: 10.1007/BF00571479
- Woodacre T, Ricketts M, Evans JT, et al. Complications associated with opening wedge high tibial osteotomy – A review of the literature and of 15 years of experience. *Knee.* 2015. doi: 10.1016/j.knee.2015.09.018
- Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. The prevention of a lateral hinge fracture as a complication of a medial opening wedge high tibial osteotomy A case control study. *Knee.* 2017;99-B(7).
- Lash NJ, Feller JA, Batty ML, et al. Bone grafts and bone substitutes for opening-wedge osteotomies of the knee: a systematic review. *Arthroscopy: J Arthroscop Relat Surg.* 2015;31(4):720-30. doi: 10.1016/j.arthro.2014.09.011
- Cotic M, Vogt S, Hinterwimmer S, et al. A matched-pair comparison of two different locking plates for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy: peek-carbon composite plate versus titanium plate. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* doi: 10.1007/s00167-014-2914-8
- Cotic M, Vogt S, Feucht MJ, et al. Prospective evaluation of a new plate fixator for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* doi: 10.1007/s00167-014-3287-8
- Schrotter S, Gonser CE, Konstantinidis L, et al. High complication rate after biplanar open-wedge high tibial osteotomy Stabilized with a new spacer plate (Position HTO Plate) without bone substitute. *Arthroscopy: J Arthroscop Relat Surg.* 2011;27(5):644-52. doi: 10.1016/j.arthro.2011.01.008
- Song EK, Seon JK, Park SJ, Jeong MS. The complications of high tibial osteotomy closing- versus opening-wedge methods. *J Bone Joint Surg.* 2010;92-B(9):1245-52. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.23660
- Miller BS, Brian Downie B, McDonough EB, Wojtyls EM. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy: J Arthroscop Relat Surg.* 2009;25(6):639-46.
- Takeuchi R, Ishikawa H, Kumagai K, et al. Fractures around the lateral cortical hinge after a medial opening-wedge high tibial osteotomy: a new classification of lateral hinge fracture. *Arthroscopy.* 2012;28(1):85-94. doi: 10.1016/j.arthro.2011.06.034
- Spahn G. Complications in high tibial (medial opening wedge) osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;124:649-53. doi: 10.1007/s00402-003-0588-7
- Valkering KP, van den Bekerom MPI, Kappelhoff FM, Rob Albers GH. Complications After TomoFix Medial Opening Wedge High Tibial Osteotomy. *J Knee Surg.* 2009;22(3):218-25. doi: 10.1055/s-0030-1247752
- Nelissen EM, van Langelaan EJ, Nelissen RGHH. Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: a failure analysis. *Int Orthop (SICOT).* 2010;34:217-23. doi: 10.1007/s00264-009-0723-3
- Roberson TA, Momaya AM, Adams K, et al. High Tibial Osteotomy Performed With All-PEEK Implants Demonstrates Similar Outcomes but Less Hardware Removal at Minimum 2-Year Follow-up Compared With Metal Plates. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(3):1-5. doi: 10.1177/2325967117749584
- Rinonapoli E, Mancini GB, Corvaglia A, Musiello S. Tibial osteotomy for varus gonarthrosis. A 10- to 21-year follow-up study. *Clin Orthop.* 1998;353:185-93. doi: 10.1097/00003086-199808000-00021
- Niemeyer P, Schmal H, Hauschild O, et al. Open-wedge osteotomy using an internal plate fixator in patients with medial-compartment gonarthrosis and varus malalignment: 3-year results with regard to preoperative arthroscopic and radiographic findings. *Arthroscopy* 2010;26(12):1607-16. doi: 10.1016/j.arthro.2010.05.006
- Pape D, Kohn D, van Giffen N, et al. Differences in fixation stability between spacer plate and plate fixator following high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:82-9. doi: 10.1007/s00167-011-1693-8
- Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SM, van Raaij TM, Verhaar JA. Osteotomy for medial compartment arthritis of the knee using a closing wedge or an opening wedge controlled by a Puddu plate. A one-year randomised, controlled study. *J Bone Joint Surg (Br).* 2006 Nov;88(11):1454-9. doi: 10.1302/0301-620X.88B11.17743
- Jung WH, Chun CW, Lee JH, et al. Comparative study of medial opening-wedge high tibial osteotomy using 2 different implants. *Arthroscopy.* 2013;29(6):1063-71. doi: 10.1016/j.arthro.2013.02.020
- Griffith JF, Cheng JCY, Lung TK, Chan M. Pseudoaneurysm – after high tibial osteotomy and limb lengthening. *Clin Orthop.* 1998;354:175-9. doi: 10.1097/00003086-199809000-00021
- Bonasia DE, Dettoni F, Sisto G, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy for medial compartment overload/arthritis in the varus knee. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):690-8. doi: 10.1177/0363546513516577
- Meidinger G, Imhoff AB, Paul J, et al. May smokers and overweight patients be treated with a medial open-wedge HTO? Risk factors for non-union. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:333-9. doi: 10.1007/s00167-010-1335-6
- Yacobucci GN, Cocking MR. Union of Medial Opening-Wedge High Tibial Osteotomy Using a Corticocancellous Proximal Tibial Wedge Allograft. *The American J Sports Med.* 2008;36(4):713-9. doi: 10.1177/0363546507312646
- Staubli AE, De Simoni C, Babst R, Lobenhoffer P. TomoFix: a new LCP-concept for open wedge osteotomy of the medial proximal tibia – early results in 92 cases. *Injury, Int J Care Injured.* 2003;34:S-B55-S-B62. doi: 10.1016/j.injury.2003.09.025

Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориазическим артритом

Корсакова Ю.Л., Коротаева 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: Юлия Леонидовна Корсакова;
yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 02.10.18

Псориаз (Пс) является хроническим воспалительным заболеванием кожи; его распространенность в мире составляет от 1 до 3%. Псориазический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (SpA), ассоциированное с Пс, характеризующееся разнообразными проявлениями: периферическим артритом, энтезитом, дактилитом, спондилитом, а также поражением ногтей. Терапия энтезитов и дактилитов при ПсА представляет трудную задачу в клинической практике.

Эффективность и безопасность апремиласта (АПР), таблетированного ингибитора фосфодиэстеразы 4, были продемонстрированы при лечении больных активным ПсА в четырех плацебоконтролируемых исследованиях III фазы в рамках оценки долгосрочной клинической эффективности и безопасности при ПсА — PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy). Был проведен анализ эффективности и безопасности длительного лечения АПР, в котором 1493 пациента получали терапию данным препаратом в течение 260 нед в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) PALACE 1–3: в группе плацебо (ПЛ) — 495 больных, в группе АПР 30 мг дважды в день — 497, АПР 20 мг дважды в день — 500. На 260-й неделе среди больных, получавших АПР 30 мг дважды в день, критериям ACR20 (Американской коллегии ревматологов), ACR50 и ACR70 отвечали 67,2; 44,4 и 27,4% больных соответственно. По данным РКИ PALACE 4, через 208 нед лечения среди 250 больных ПсА критериям ACR20, ACR50 и ACR70 отвечали 68,2; 43,4 и 23,1% больных соответственно. Согласно данным, полученным в РКИ ACTIVE, у больных ПсА, не имевших опыта терапии ГИБП, эффект лечения АПР наблюдается уже на 2-й неделе, далее эффективность терапии нарастает к 52-й неделе лечения. При приеме АПР 30 мг дважды в день через 52 нед критериям ACR20, ACR50 и ACR70 соответствовали 67,1; 36,7 и 21,3% пациентов соответственно. По данным, полученным в РКИ PALACE 1, 2 и 3 за 156 нед наблюдения, отражающим влияние АПР на энтезиты и дактилиты, через 24 нед лечения АПР 30 мг дважды в день отмечалось более выраженное уменьшение индекса MASES (-1,3 vs -0,9; $p < 0,05$) и счета дактилитов (-1,8 vs -1,3; $p < 0,01$) по сравнению с ПЛ. Среди пациентов, получавших АПР 30 мг дважды в день в течение 24 нед, доля больных, у которых индекс энтезитов достиг нуля, была значительно выше по сравнению с группой ПЛ. На 24-й неделе среднее значение счета дактилитов в группе АПР 30 мг дважды в день значительно уменьшилось по сравнению с исходным и по сравнению с группой ПЛ ($p < 0,01$).

Таким образом, АПР, новый таргетный синтетический БПВП, ингибитор фосфодиэстеразы 4, является эффективным средством, улучшающим проявления ПсА и Пс. Этот препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности, может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП.

Ключевые слова: псориазический артрит; апремиласт; энтезит; дактилит.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):649–654.

APREMILAST: AN UPDATE ON ITS EFFICACY AND SAFETY DURING LONG-TERM TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Korsakova Yu.L. Korotaeva T.V.

Psoriasis (PS) is a chronic inflammatory disease of the skin; its prevalence in the world is 1 to 3%. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease from a group of spondylarthritides (SpA) associated with PS, which is characterized by various manifestations: peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, spondylitis, and nail involvement. Therapy for enthesitis and dactylitis in PsA is a difficult task in clinical practice.

The efficacy and safety of apremilast (APR), a tableted phosphodiesterase 4 inhibitor, have been demonstrated in the treatment of patients with active PsA in four phase III PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy) placebo-controlled studies evaluating its long-term clinical efficacy and safety in PsA. The investigators analyzed the efficacy and safety of long-term APR treatment, in which 1493 patients received therapy with this drug for 260 weeks during the randomized clinical trials (RCTs) of PALACE 1–3: a placebo (PL) group consisted of 495 patients; a twice-daily APR 30 mg group included 497 patients, and twice-daily APR 20 mg group comprised 500 patients. At week 260, the percentage of patients who met the American College of Rheumatology (ACR) response criteria for 20%, 50%, and 70% improvement (ACR20, ACR50, and 70% ACR) with APR 30 mg twice daily were 67.2, 44.4, and 27.4%, respectively. The data of 208-week PALACE 4 showed that among 250 PsA patients, the percentage of those who met the ACR20, ACR50, and ACR70 were 68.2, 43.4, and 23.1%, respectively. The ACTIVE RCTs demonstrated that the effect of APR therapy in patients with PsA, which earlier had not received biological agents, was observed just at week 2, and then the efficiency of therapy increased at 52 weeks of treatment. After 52 weeks of taking APR 30 mg twice a day, the ACR20, ACR50 and ACR70 response rates were 67.1; 36.7% and 21.3%, respectively. The data of PALACE 1, 2, and 3 during a 156-week follow-up that reflected the effect of APR on enthesitis and dactylitis at 24 weeks of treatment with APR 30 mg twice daily indicated that there was a more pronounced reduction in the MASES index (-1.3 vs -0.9; $p < 0.05$) and dactylitis scores (-1.8 vs -1.3; $p < 0.01$) compared to PL. Among the patients treated with APR 30 mg twice daily for 24 weeks, the proportion of patients, in whom the enthesitis index reached zero, was

significantly higher than in the PL group. At week 24 in the twice-daily APR 30 mg group, the mean dactylitis scores decreased significantly compared to baseline and to that in the PL group ($p \leq 0.01$).

Thus, APR, a new targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD), a phosphodiesterase 4 inhibitor, is an effective agent that alleviates the manifestations of PsA and PS. This drug has a favorable safety profile and can be used alone and in combination with DMARD.

Keywords: psoriatic arthritis; apremilast; enthesitis; dactylitis.

For reference: Korsakova YuL, Korotaeva TV. Apremilast: an update on its efficacy and safety during long-term treatment of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):649–654 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-649-654

Псориаз (Пс) является хроническим воспалительным заболеванием кожи; его распространенность в мире составляет от 1 до 3% [1] в зависимости от этнических и географических особенностей в различных регионах [2, 3]. Больные Пс часто испытывают проблемы с социальной и профессиональной адаптацией, страдают от заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболических нарушений и психических расстройств [4]. Поэтому Пс может привести к значительному снижению связанного со здоровьем качества жизни [5], а также уменьшению производительности труда [6]. Поскольку Пс является хроническим заболеванием, необходим тщательный врачебный контроль в течение всей жизни пациента. Для лечения этого заболевания применяют различные виды терапии: местное лечение, фототерапию, традиционные системные лекарственные средства и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [7]. У трети больных Пс наблюдается псориазический артрит (ПсА).

Псориазический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), ассоциированное с Пс, характеризуется разнообразными проявлениями: периферическим артритом, энтезитом, дактилитом, спондилитом, а также поражением ногтей [8–10]. Энтезиты и дактилиты являются отличительными чертами ПсА, которые могут быть связаны с более тяжелым течением заболевания, трудно поддаются лечению, приводят к инвалидности и негативно влияют на качество жизни [11–15]. Терапия этих проявлений ПсА представляет трудную задачу в клинической практике в связи с ограниченной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе и в комбинации с локальным введением глюкокортикоидов. Доказанной эффективностью обладают ГИБП, однако их доступность для пациентов в реальной практике пока ограничена.

По современным представлениям, лечение ПсА должно не только приводить к снижению активности всех основных проявлений заболевания и улучшению функционального состояния больных, но и иметь благоприятный профиль безопасности [16]. Действительно, применение некоторых БПВП, ГИБП может приводить, например, к развитию или обострению серьезных инфекций. Данные группы препаратов ограниченно используются у пациентов с поражением печени, почек, кишечника, а также при наличии метаболических нарушений [17, 18]. Также на фоне применения БПВП, ГИБП требуется регулярный мониторинг безопасности терапии. В связи с этим сохраняется потребность во внедрении новых лекарственных средств, которые способны безопасно и эффективно воздействовать на разнообразные проявления ПсА, особенно с учетом наличия сопутствующей патологии у большинства больных.

Эффективность и безопасность апремиласта (АПР), таблетированного ингибитора фосфодиэстеразы 4, были продемонстрированы при лечении больных активным ПсА

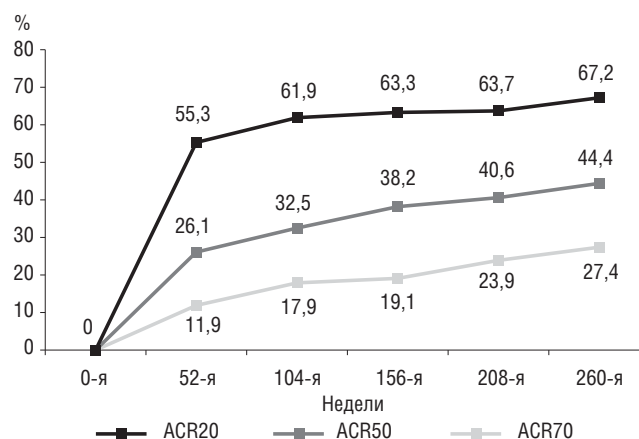
в четырех плацебоконтролируемых исследованиях III фазы в рамках оценки долгосрочной клинической эффективности и безопасности при ПсА — PALACE (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy) [19–22].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) PALACE 1, 2 и 3 изучалась эффективность АПР у больных с предшествующим опытом лечения синтетическими БПВП (сБПВП) и/или ГИБП и допускалось одновременное использование АПР и сБПВП [19–21]. В PALACE 4 была изучена эффективность монотерапии АПР у пациентов, не имевших опыта лечения БПВП и ГИБП [22].

А. Kavanaugh и соавт. [23] провели анализ эффективности и безопасности длительного лечения АПР, в котором 1493 пациента получали терапию данным препаратом в течение 260 нед в рамках РКИ PALACE 1–3: в группе плацебо (ПЛ) — 495 больных, в группе АПР 30 мг дважды в день — 497, АПР 20 мг дважды в день — 500. Среди пациентов, изначально рандомизированных в группу АПР 30 мг дважды в день, 44,5% (221 из 497) завершили терапию на 260-й неделе, и из тех, кто находился на терапии АПР на 52-й неделе лечения, независимо от времени начала лечения (исходно, на 16-й или 24-й неделе), 63,2% (331 из 524) продолжали терапию до 260-й недели. Среди пациентов, перешедших на пятый год лечения, 89,1% (221 из 248) завершили 260-ю неделю лечения.

На 260-й неделе среди больных, получавших АПР 30 мг дважды в день, улучшение показателей артрита на 20% согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20), ACR50 и ACR70 отмечалось у 67,2; 44,4 и 27,4% больных соответственно (см. рисунок).

На 260-й неделе у пациентов, получавших АПР 30 мг дважды в день, число припухших суставов (ЧПС) и число болезненных суставов (ЧБС) уменьшились на 82,3 и 72,7% соответственно.



Доля пациентов в РКИ PALACE 1–3, соответствующих критериям ACR20, ACR50, ACR70 [23]

Был проведен анализ результатов лечения АПР у больных, не достигших критериев удовлетворительного ответа на терапию ACR20 на 104-й неделе терапии [24]. У этих пациентов наблюдалось улучшение показателей ЧБС, ЧПС, оценки активности заболевания врачом. Недостижение индекса ACR20 было связано с недостаточным улучшением таких показателей, как общая оценка активности заболевания пациентом, оценка пациентом боли, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) и уровень С-реактивного белка (СРБ).

По данным РКИ PALACE 4, через 208 нед лечения среди 250 больных ПсА критериям ACR20, ACR50 и ACR70 отвечали 68,2; 43,4 и 23,1% больных соответственно [22, 25].

В 2018 г. опубликованы данные, полученные в РКИ PALACE 1, 2 и 3 за 156 нед наблюдения, отражающие влияние АПР на энтезиты и дактилиты [26]. До начала лечения энтезит был выявлен у 945 больных, а дактилит — у 633. Энтезит оценивался с помощью индекса MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), дактилит — с помощью счета дактилита. Через 24 нед лечения АПР 30 мг дважды в день отмечалось более выраженное уменьшение индекса MASES (-1,3 vs -0,9; $p<0,05$) и счета дактилитов (-1,8 vs -1,3; $p<0,01$) по сравнению с ПЛ. Среди пациентов, получавших АПР 30 мг дважды в день в течение 24 нед, доля больных, у которых индекс энтезита достиг нуля, была значительно выше по сравнению с группой ПЛ.

В популяции больных, продолживших прием АПР в дозе 30 мг два раза в день, через 3 года среднее значение и медиана улучшения индекса MASES оставались на прежнем уровне. В частности, на 156-й неделе среднее значение изменений индекса энтезита, по сравнению с состоянием до начала лечения, было -2,7 в группе АПР 30 мг дважды в день (табл. 1).

На 104-й неделе лечения индекс MASES уменьшился в среднем по сравнению с 0-й неделей на 65,2% в груп-

пе АПР 30 мг два раза в день и на 57,6% в группе 20 мг два раза в день, и медиана изменения составила 100% в обеих группах (см. табл. 1). На 156-й неделе у 55,0% пациентов из группы АПР 30 мг дважды в день и у 55,1% из группы АПР 20 мг дважды в день достигнуто значение индекса MASES=0. Было изучено прогрессирование энтезита у больных, у которых на 0-й неделе исследования значение индекса MASES было равно 0 баллов. Среди таких пациентов в группе ПЛ энтезит на 24-й неделе развился у 32,7%.

На 24-й неделе среднее значение счета дактилитов в группе АПР 30 мг дважды в день значительно уменьшилось по сравнению с исходным и по сравнению с группой ПЛ ($p<0,01$; табл. 2). Процент изменения счета дактилитов (среднее значение и медиана) оказался незначительно больше в обеих группах, получавших АПР, по сравнению с ПЛ. Тем не менее среднее значение процентного изменения от исходного уровня в группе АПР 30 мг дважды в день статистически значимо по сравнению с ПЛ ($p=0,06$; см. табл. 2). Разница в доле пациентов, которые достигли количества дактилитов, равного нулю, не была статистически значимой. У пациентов, продолживших лечение АПР в течение 3 лет, улучшение среднего значения и медианы счета дактилитов было статистически значимым. На 156-й неделе среднее значение изменения счета дактилитов составило -3,0 (в группе АПР 30 мг дважды в день) и -2,4 (в группе АПР 20 мг дважды в день). Средний процент изменения счета дактилитов был -83,6 (в группе АПР 30 мг дважды в день) и -73,4 (в группе АПР 20 мг дважды в день), медиана процента изменения по сравнению с исходным составила -100,0% на 156-й неделе в обеих группах. На 156-й неделе у 79,6% больных, принимавших АПР 30 мг дважды в день, и 73,9% в группе получавших АПР 20 мг дважды в день, число дактилитов снизилось до нуля. Среди пациентов, у которых изначально не было дактилитов, через 24 нед в группе ПЛ у 15,8% появился дактилит.

Таблица 1 Динамика индекса энтезита MASES при лечении АПР в течение 156 нед [26]

MASES [†]	Неделя								
	24-я		52-я		104-я		156-я		
	ПЛ (n=302)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=315)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=298)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=377)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=326)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=302)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=261)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=278)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=227)
До начала лечения	4,8	4,4	4,6	4,4	4,5	4,3	4,6	4,2	4,4
Изменение MASES по сравнению с исходным (среднее значение)	-0,9	-1,3*	-1,2	-2,0	-2,2	-2,6	-2,6	-2,7	-2,8
Изменение MASES по сравнению с исходным, % (среднее значение)	-7,0	-23,6*	-19,3	-43,5	-42,2	-57,5	-55,2	-65,2	-57,6
Изменение MASES по сравнению с исходным, % (медиана) [‡]	-21,1	-50,0*	-40,0	-66,7	-66,7	-85,7	-100,0	-100,0	-100,0
MASES=0, n/m (%)	70/311 (22,5)	90/327 (27,5)	84/307 (27,4)	142/377 (37,7)	134/326 (41,1)	147/302 (48,7)	135/261 (51,7)	153/278 (55,0)	125/227 (55,1)

Примечание. Зарегистрированная в Российской Федерации дозировка — 30 мг дважды в сутки. n — на 24-й неделе представляет пациентов с исходным значением MASES >0 и ≥1, значение на неделе 0 и до недели 24 (число пациентов, принимающих АПР, независимо от того, когда начала обработка данных — исходно, на 16-й или 24-й неделе); [†] — MASES колеблется от 0 до 13, причем 0 означает отсутствие боли; * — $p<0,05$ по сравнению с плацебо; [‡] — процентное изменение отмечено более чем у 50% пациентов; m — число пациентов с достаточными данными для оценки.

Таблица 2 Динамика счета дактилитов при лечении АПР в течение 156 нед [26]

Счет дактилитов [†]	Неделя								
	24-я			52-я		104-я		156-я	
	ПЛ (n=194)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=214)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=202)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=249)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=225)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=200)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=182)	АПР 30 мг 2 раза в день (n=181)	АПР 20 мг 2 раза в день (n=577)
До начала лечения	3,3	3,2	3,4	3,4	3,3	3,4	3,2	3,4	3,0
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным (среднее значение)	-1,3	-1,8*	-1,6	-2,5	-2,3	-2,9	-2,4	-3,0	-2,4
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным, % (среднее значение)	-38,2	-48,6	-43,2	-67,9	-70,2	-80,0	-75,6	-83,6	-73,4
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным, % (медиана) [§]	-66,7	-79,3	-75,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
Счет дактилитов = 0, n/m (%)	80/205 (39,0)	102/221 (46,2)	95/207 (45,9)	168/249 (67,5)	150/225 (66,7)	155/200 (77,5)	132/182 (72,5)	144/181 (79,6)	116/157 (73,9)

Примечание. n – на 24-й неделе представляет пациентов с исходным значением счета дактилитов >0 и ≥1 на неделе 0 и до недели 24 (число пациентов, принимавших АПР, независимо от времени, когда у них счет дактилита стал больше нуля: исходно, на 16-й или 24-й неделе); [†] – счет дактилитов – это сумма всех баллов для каждой из 20 цифр, при этом каждая цифра оценивается как 0 (отсутствие) или 1 (наличие дактилита); * – p<0,01 по сравнению с ПЛ; [§] – процентное изменение отмечено более чем у 50% пациентов, m – число пациентов с достаточными данными для оценки.

Таким образом, полученные данные убедительно доказывают, что длительное лечение АПР положительно влияет на такие проявления ПсА, как энтезит и дактилит.

В РКИ PALACE 1–3 было выявлено улучшение состояния кожных покровов у больных ПсА. В случаях, когда общая площадь поражения кожи по индексу BSA (Body Surface Area) была ≥3%, определялся индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area Severity Index). Улучшение индекса PASI на 50 и 75% (PASI50 и PASI75) на 260-й неделе лечения АПР 30 мг дважды в день составило 65,8 и 43,6% соответственно (табл. 3) [23].

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия АПР способна значительно уменьшить выраженность кожных проявлений у больных ПсА.

Исследования PALACE 1–4 продемонстрировали положительное влияние на все проявления ПсА в течение длительного периода наблюдения и лечения [19–22, 27, 28].

Однако в РКИ PALACE 1–4 не было показано, как быстро наступает терапевтический эффект АПР, в связи с чем было проведено исследование эффективности монотерапии АПР ACTIVE (Assessing Apremilast Monotherapy in a Clinical Trial of BIologic-NaïVE Patients With Psoriatic

Arthritis), в котором участвовали больные ПсА, не принимавшие прежде ГИБП, но имевшие опыт лечения одним БПВП. В РКИ ACTIVE оценивалась эффективность лечения, начиная со 2-й недели. Также анализу подвергались дополнительные показатели, включая утреннюю скованность, энтезиты, с помощью индекса энтезитов Гладман (Gladman Enthesitis Index – GEI) [29].

В исследовании ACTIVE пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1; таким образом, пациенты были разделены на группу, получавшую АПР, и группу, получавшую ПЛ. На 24-й неделе все больные начинали принимать АПР вплоть до 52-й недели [30]. Согласно полученным результатам, среди 219 больных (группа АПР – 110 пациентов, группа ПЛ – 109 пациентов) на 2-й неделе лечения ACR20 наблюдалось чаще в группе АПР – 16,4% (18 из 110), в группе ПЛ – 6,4% (7 из 109; p=0,025); на 16-й неделе критериям ACR20 соответствовали значительно больше пациентов из группы принимавших АПР, по сравнению с группой ПЛ [38,2% (42 из 110) vs 20,2% (22 из 109); p=0,004]. На 2-й неделе терапии в группе АПР было выявлено улучшение таких показателей, как индекс активности заболевания DAS28-СРБ (Disease Activity Score), ЧПС, HAQ-DI, а также уменьшение выраженности энтезитов и утренней скованности. На 16-й неделе в группе АПР значительно чаще, чем в группе ПЛ, наблюдалось уменьшение активности ПсА согласно изменениям индексов DAS28-СРБ (p<0,0001), HAQ-DI (p=0,023) и GEI (p=0,001). Положительная динамика в отношении симптомов ПсА наблюдались в течение всех 52 нед лечения.

Согласно данным, полученным в РКИ ACTIVE, при приеме АПР 30 мг дважды в день через 52 нед критериям ACR20, ACR50 и ACR70 соответствовали 67,1; 36,7 и 21,3% пациентов соответственно [30].

Таблица 3 Доля пациентов в РКИ PALACE 1–3, достигших улучшения со стороны кожного процесса по индексу PASI на 50 и 75% [23], %

Улучшение	Неделя				
	52-я	104-я	156-я	208-я	260-я
PASI50	55,7	61,4	62,0	65,3	65,8
PASI75	33,9	38,1	41,5	41,5	43,6

Через 52 нед показатели профиля безопасности АПР не отличались от данных других РКИ [19–22]. В течение первых 24 нед лечения диарея наблюдалась в группе АПР у 11,0% больных, а в группе ПЛ – у 8,3%; серьезные НР встречались у 2,8% пациентов в группе АПР и у 4,6% в группе ПЛ. Наиболее частыми НР как в плацебоконтролируемом периоде, так и в открытой фазе лечения АПР были диарея, тошнота, назофарингит, головная боль. Ни у одного из пациентов не было значительного снижения массы тела, которое расценивалось бы как НР. У 78,9% больных, принимавших АПР, наблюдалось колебание массы тела в пределах $\pm 5\%$ от ее значений до начала терапии. Спустя 52 нед снижение массы тела в среднем составило 1,2 кг, и у 15,7% наблюдалось ее уменьшение более чем на 5%.

Исследователями был сделан вывод, что у больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП, эффект лечения АПР наблюдается уже на 2-й неделе, далее эффективность терапии нарастает к 52-й неделе лечения [30].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при лечении АПР со стороны желудочно-кишечного тракта, вероятно, связаны с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках слизистой оболочки. Так, диарея у некоторых больных возникает за счет активации хлоридных каналов и выделения жидкости в просвет кишечника [31]. Ксантины (например, кофеин), содержащиеся в кофе, чае и некоторых безалкогольных напитках, могут увеличить концентрацию цАМФ и, соответственно, вероятность возникновения диареи, поэтому следует минимизировать поступление данных веществ в организм. Снижение массы тела, связанное с АПР, является общим явлением для класса препаратов, подавляющих фосфодиэстеразу 4, например таких, как рофлумиласт [32], и может ассоциироваться с увеличением уровня глюкагон-подобного пептида 1. Поэтому препараты данной группы

не усугубляют течение сахарного диабета 2-го типа и безопасны для применения при наличии у пациента данной сопутствующей патологии [33].

АПР обладает противовоспалительным, но не иммуносупрессивным действием. На фоне лечения этим препаратом отсутствует повышенный риск развития оппортунистической инфекции, не было отмечено случаев реактивации туберкулеза во время длительного лечения и наблюдения во время РКИ. Недавно было опубликовано клиническое наблюдение успешного применения АПР у пациента с вирусом иммунодефицита человека и гепатитом С [34]. Кроме того, вследствие низкой токсичности АПР и отсутствия значительных отклонений от нормы лабораторных показателей на фоне его применения не требуется частого лабораторного мониторинга.

Таким образом, АПР, новый таргетный СБВП, ингибитор фосфодиэстеразы 4, является эффективным средством, уменьшающим проявления ПсА и Пс. Этот препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности, может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с БВП.

Прозрачность исследования

Данная статья является обзором данных литературы об эффективности и переносимости апремиласта. Работа над статьей не имела спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314–20. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):23–6. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.045
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–41. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537
- Dowlatshahi EA, Wakke M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542–51. doi: 10.1038/jid.2013.508
- De Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):140–7. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09110.x
- Schaefer CP, Cappelleri JC, Cheng R, et al. Health care resource use, productivity, and costs among patients with moderate to severe plaque psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):585–93.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.049
- Steinke SI, Peitsch WK, Ludwig A, Goebeler M. Cost-of-illness in psoriasis: comparing inpatient and outpatient therapy. *PLoS One*. 2013;8(10):e78152. doi: 10.1371/journal.pone.0078152
- Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*. 2012;2012:1–6. doi: 10.1155/2012/176298
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
- Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, et al. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:325–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005
- Carneiro S, Bortoluzzo A, Goncalves C. Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1725. doi: 10.3899/jrheum.121145
- Gladman DD, Ziouzzina O, Thavaneswaran A, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013;40:1357–9. doi: 10.3899/jrheum.130163
- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:188–90. doi: 10.1136/ard.2003.018184
- Polachek A, Li S, Chandran V, et al. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res*. 2017;69:1685–91. doi: 10.1002/acr.23174
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1060–71.

17. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151:961-9. doi: 10.1001/jama-dermatol.2015.0718
18. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012;304:87-113. doi: 10.1007/s00403-012-1214-8
19. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42:479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647
20. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol.* 2016;43:1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376
21. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
22. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy as the first systemic treatment in DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year treatment results [abstract THU0422]. London, UK: Presented at: the Annual Congress of the European League Against Rheumatism, 2016.
23. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, et al. 5-Year Efficacy and Safety of Apremilast Treatment in Subjects With Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of the PALACE Studies [Poster]. Poster presented at: European League Against Rheumatism (EULAR); June 13–16, 2018a; Amsterdam, Netherland.
24. Mease PJ, Gladman DD, Kavanaugh A, et al. Characterization of Clinical Benefits in Subjects Classified as ACR20 Non-responders at Week 104 of Apremilast Treatment: Subanalysis of 3 Long-term, Phase III Trials [Oral]. Oral presented at: European League Against Rheumatism (EULAR); June 13–16, 2018; Amsterdam, Netherland.
25. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. 4-Year Efficacy and Safety Findings with Apremilast Monotherapy in DMARD-Naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis [Poster]. Poster presented at: 2017 Annual Meeting of the American College of Rheumatology (ACR) held Jointly with the 2017 Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP); November 3–8, 2017; San Diego, CA, USA.
26. Gladman DD, Kavanaugh A, Goymez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1–3 studies. *RMD Open.* 2018;4:e000669. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000669
27. Edwards CJ, Adebajo AO, Kivitz AJ, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis or dactylitis in patients with psoriatic arthritis: results from the PALACE 4 phase 3, randomized, controlled trial [poster 1572]. Boston, MA: Presented at: the Annual Meeting of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals, 2014.
28. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley JJ, et al. Apremilast is associated with long-term DAS-28 (CRP) remission and improvements in skin disease: results from a phase III study in DMARD/biologic-experienced active psoriatic arthritis patients [abstract 1734]. *Arthritis Rheum.* 2016;68(Suppl 10).
29. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:686-91. doi: 10.1002/art.23568
30. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis.* 2018;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568
31. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral apremilast for the treatment of plaque psoriasis. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2016;9:43-8.
32. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD002309. doi: 10.1002/14651858.CD002309.pub4
33. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:81-90. doi: 10.2147/COPD.S89849
34. Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. doi: 10.1111/jdv.14301 (Epub ahead of print).

Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против

Юрова Е.В., Лыгина Е.В., Багирова Г.Г., Якушин С.С.

ФГБОУ ВО «Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова»
Минздрава России,
Рязань, Россия
390026, Рязань,
ул. Высоковольная, 9

Academician I.P. Pavlov
Ryazan State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Ryazan, Russia
9, Vysokovolt'naya St.,
Ryazan 390026

Контакты: Елена
Владимировна Юрова;
elena.pronkina@inbox.ru

Contact: Elena Yurova;
elena.pronkina@inbox.ru

Поступила 15.03.18

В статье проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, посвященной обучению пациентов самоконтролю активности ревматоидного артрита (РА). Показано историческое развитие данного вопроса. Описаны известные на настоящий момент методики самооценки активности РА. Обозначены факторы, которые влияют на правильность как самооценки, так и оценки врачом-ревматологом. Предоставлены результаты исследований, доказывающие практическую значимость самоконтроля активности РА. Продемонстрирована неоднозначность мнений ревматологов о возможности его применения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность; самоконтроль.

Для ссылки: Юрова ЕВ, Лыгина ЕВ, Багирова ГГ, Якушин СС. Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):655-660.

METHODS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY SELF-ASSESSMENT: PROS AND CONS

Yurova E.V., Lygina E.V., Bagirova G.G., Yakushin S.S.

The paper analyzes the foreign and Russian literature devoted to teaching patients how to control rheumatoid arthritis (RA) disease activity. It shows the historical development of this matter. The paper also describes currently known methods for the self-assessment of RA disease activity. The factors that affect the correctness of both a patient's self-assessment and a rheumatologist's evaluation are indicated. The results of studies, which prove the practical importance of self-control of RA activity, are presented. The paper demonstrates the ambiguity of rheumatologists' opinions on whether self-control can be applied.

Keywords: rheumatoid arthritis, activity; self-control.

For reference: Yurova EV, Lygina EV, Bagirova GG, Yakushin SS. Methods for rheumatoid arthritis activity self-assessment: pros and cons. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):655-660 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-655-660

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое поражает как внутренние органы, так и суставы по типу хронического эрозивного артрита. Распространенность РА колеблется и составляет в разных географических зонах от 0,5 до 2%. По данным Рочестерского эпидемиологического исследования, заболеваемость РА составляет 41 на 100 тыс. человек [1]. Больные РА на 30% чаще нуждаются в посторонней помощи в домашних условиях, они ограничены в повседневной деятельности в два раза больше, чем здоровые люди [2]. Это приводит не только к личностным, медицинским, но и к социальным проблемам, таким как ранняя инвалидизация и повышенная смертность по сравнению с общей популяцией [3–6].

По данным Российского регистра больных артритом «ОРЕЛ», стойкая потеря или снижение трудоспособности имеет место у 36% больных РА [7]. Эти обстоятельства приводят к снижению качества жизни самого больного и его семьи. Пациенту приходится непрерывно принимать медикаментозные препараты и постоянно обращаться за медицинской помощью. По оценке пациентов с хроническими заболеваниями, их состояние с возрастом становится тяжелее. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении РА, прогноз для пациента,

и сопутствующее экономическое бремя для общества остаются серьезными. Так, в США в 2013 г. расходы, связанные с артритом и другими ревматическими заболеваниями, оценивались в 162 млрд долларов. Косвенные расходы, связанные с РА (такие как потеря заработной платы, издержки работодателей) составили 46,7 млрд долларов [8]. В исследовании J.L. Hulsemann и соавт. [9] отмечается, что стоимость РА растет с увеличением тяжести болезни, и особенно — функционального класса. Для улучшения прогноза необходимо строго контролировать активность РА.

Назначение метотрексата, даже в адекватных дозах, приводит к снижению активности лишь у 60–70% больных РА [10, 11]. В исследовании Т.С. Сальниковой и соавт. [12], проведенном в 2003 г., ремиссии удалось достичь только у 19% пациентов, получавших данный препарат в течение 12 мес.

К 2010 г. были разработаны рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) — «Лечение до достижения цели», или «Treat to target» (T2T), согласно которым главной целью лечения следует считать достижение ремиссии или (при невозможности) низкой активности болезни. В основу данных рекомендаций вошли ряд аспектов, один из которых был принят единогласно, а именно: «Лечение РА должно основываться на общем решении пациента и ревмато-

лога». Это подразумевает, что больной должен быть проинформирован о возможностях и причинах конкретного лечения, он должен знать о преимуществах и рисках терапии. Как итог, решение о том, какой препарат выбрать, принимает и врач, и пациент [13]. В 2013 г. появились новые рекомендации EULAR по лечению РА, согласно которым ревматологи должны измерять и регистрировать активность болезни во время каждого визита и, если цель лечения не достигнута, корректировать базисную терапию. Если активность РА высокая или умеренная, ее необходимо контролировать ежемесячно, если низкая или ремиссия — то не реже 1 раза в 3–6 мес [14]. Данные клинических исследований и метаанализа подтверждают важные клинические преимущества этой стратегии у пациентов с ранним РА по сравнению с обычной терапией [15]. Однако ежемесячный врачебный контроль в реальной клинической практике не всегда возможен вследствие различных причин.

В 2014 г. эксперты представили новую версию рекомендаций по ведению пациентов с РА. Они выделили больному более активную роль в процессе лечения. Пациент и врач становятся равноправными партнерами в борьбе с недугом. Однако, по данным разных источников, многие люди с суставной патологией недостаточно информированы о своем заболевании, даже в век информационных технологий [16]. Это подтверждает многоцентровое наблюдательное итальянское исследование RAPSODIA, проведенное в 2014 г. В результатах данного исследования указано: 98% больных сообщили, что их лечащий врач использовал понятные термины, чтобы объяснить их состояние. Но, несмотря на это, пациенты с РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом после 15 лет лечения генно-инженерными биологическими препаратами были недостаточно удовлетворены объемом полученной информации об их заболевании и лечении [17].

При многих терапевтических заболеваниях уже давно в России и в мире используют образовательные программы для пациентов и дневники самоконтроля [18–20]. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования доказали, что образовательные программы для пациентов с суставной патологией имеют краткосрочное благоприятное воздействие на оценку боли, депрессии, продолжительности нетрудоспособности. Долгосрочных преимуществ выявлено не было, и отмечалось, что образовательные программы носили больше информационный характер [21–24].

Параллельно с образовательными программами с начала 90-х годов XX в. начались исследования, посвященные самостоятельному определению пациентами активности РА. Но еще в 1981 г. в исследовании А.А. Креля и соавт. [25] были представлены данные по изучению «счета боли» у больных РА. За рубежом только в 1991 г. N. Abraham и соавт. [26] обучили группу из 32 пациентов оценивать суставы верхних и нижних конечностей; врач также сам оценивал данные суставы. Полученные результаты хорошо коррелировали между собой. Авторы пришли к выводу, что пациенты с РА могут надежно оценить показатели активности своего заболевания, а самостоятельные подсчеты можно использовать в амбулаторной практике и клинических исследованиях. Так началась эра исследований по самостоятельному определению активности РА.

В 1992 г. опубликована статья J.H. Mason и соавт. [27], в которой они представляют опросник для оценки активности в ревматологии (The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology — RADAR). Он состоит из шести частей. В первых трех пациенту предложено с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) ответить на следующие вопросы:

1. Какой была активность артрита за последние 6 мес?
2. Какова активность артрита сегодня?
3. Какой у Вас сегодня уровень боли?

В вопросе 4 больной отмечает длительность утренней скованности или тугоподвижности сегодня, в вопросе 5 — выбирает из нескольких утверждений о его состоянии здоровья наиболее подходящее, в вопросе 6 — на специальной шкале отмечает уровень боли (нет, слабая, средняя и сильная). Проведенное исследование показало, что опросник RADAR является альтернативой врачебной клинической оценке активности РА.

В 1995 г. G. Stucki и соавт. [28] предложили пациентам с суставным синдромом самостоятельно определять воспаленные суставы по разработанному ими индексу RADAI, основанному на индексе RADAR. Индекс RADAI включал в себя все вопросы опросника RADAR, кроме пятого. Поскольку пациенты испытывали затруднение при оценке по ВАШ, авторы использовали числовую рейтинговую шкалу для ответов на первые три вопроса. Кроме того, припухшие и болезненные суставы больных просили показать на специальных манекенах. В данное исследование было включено 55 пациентов с РА. У каждого из них выполнялась клиническая оценка активности РА врачом. Она включала: общий счет числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов и «индекс мышечной силы». Определялись также скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка, ревматоидного фактора и гемоглобина. Сравнивались показатели самостоятельной оценки пациентом, оценки врачом и лабораторные признаки активности. Все эти данные коррелировали между собой. Таким образом, авторы выявили, что RADAI является надежным и действенным индексом для самостоятельной оценки активности РА. Однако его чувствительность требовала дальнейшего изучения.

Весьма интересной является работа F.A. Calvo и соавт. [29] конца 90-х годов XX столетия. Авторы провели аналогичное исследование, в котором на основе индекса RADAR у 60 пациентов с РА определялась активность заболевания классическим способом — врачом-экспертом — и неклассическим, когда пациенты оценивали свой статус с помощью манекена или текстовой брошюры. Хотя неклассический способ демонстрировал достаточную надежность и достоверность, наблюдалось систематическое различие между пациентом и врачом-экспертом, при этом пациенты последовательно оценивали свою боль выше. Таким образом, авторы сделали вывод, что самооценка не может заменить классический осмотр.

Несмотря на неоднозначные данные о самооценке РА, сама идея оставалась актуальной. Новые тенденции в лечении заболевания требовали постоянного контроля над болезнью. Также в протоколах клинических испытаний и обычной практике рекомендовалось, чтобы оценку активности проводил один и тот же человек.

Е.Н. Chou и соавт. [30] в середине 2000-х годов разработали индекс активности болезни пациента PDAS на

основе общепринятого индекса DAS28. В формулу последнего входят ЧПС и ЧБС из 28 максимально доступных для объективного обследования, СОЭ по Westergren и общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по ВАШ. Кроме этого, были включены различные опросники, такие как анкета оценки здоровья (HAQ), Ноттингемский профиль здоровья (NHP), SF-36 и др. Авторы сравнивали индексы PDAS1 с СОЭ и PDAS2 без СОЭ с классическим DAS28. Конструктивная достоверность подтверждалась наличием высоких корреляций с рядом показателей активности болезни, тогда как низкие корреляции с психическими и социальными компонентами SF-36 и NHP показали разную достоверность. Авторы пришли к выводу, что PDAS1 и PDAS2 могут быть чувствительными инструментами для оценки активности РА. Они подходят для принятия клинических решений, эпидемиологических исследований и клинических испытаний. Однако было отмечено, что корреляция между оценками ЧПС врачом и пациентом была меньше, чем между оценками ЧБС [31].

G. Levy и соавт. [32] в своей работе доказали, что простое обучение по отличению деформации сустава от его припухлости увеличивает процент правильных определений.

Вследствие большого количества накопленных работ J.L. Barton и соавт. [33] провели систематический обзор и метаанализ по методам самооценки заболевания пациента с РА. Авторы пришли к выводу, что исследования, включенные в обзор, имели ряд недостатков:

- изменчивость числа исследуемых суставов;
- формат отчета разнился;
- редко сообщалось о таких характеристиках пациента, как уровень образования, продолжительность РА, уровень знаний о заболевании;
- имелись различия по показателям корреляции ЧБС и ЧПС.

Тем не менее авторы сделали вывод, что пациенты с самоотчетом по болезненным суставам имеют умеренную корреляцию с врачом-экспертом; при изучении припухших суставов корреляция более низкая. Также авторы обнаружили, что уровень образования не создает препятствий для точного самоопределения, если формат отчета является наглядным (например, использование манекена). Интересен еще один вывод: что более надежные данные о припухлости дает врач, а более обоснованное описание болевого синдрома — пациент.

Проанализировав предыдущие данные, для более точного определения воспаления в исследуемых суставах авторы начали использовать ультразвуковое исследование (УЗИ), включая В- и доплер-режимы, и вовлекать третье обученное лицо (чаще всего медсестру). В 2010 г. P.P. Cheung и соавт. [34] при изучении о надежности самооценки ЧПС и ЧБС сравнили данные пациента, врача, обученной медсестры и УЗИ. Оценивались 28 суставов из индекса DAS28. ЧБС по оценке пациента, врача и медсестры было сопоставимо; ЧПС также было сопоставимо, но не коррелировало с данными УЗИ. Это расхождение может быть обусловлено сложностью выявления синовита при клиническом исследовании некоторых суставов (например, плечевых), тогда как при УЗИ это сделать значительно легче. Значение индекса DAS28, подсчитанного на основе предоставленных результатов, существенно не различались.

В обзоре, проведенном J.L. Barton и соавт. [33], в качестве недостатков исследований также были отмечены разный уровень активности болезни и разная локализация оцениваемых суставов. В 2013 г. I. Janta и соавт. [35] сравнили результаты самооценки пациентов в ремиссии, оценки врача и УЗИ. DAS28, вычислявшийся по результатам оценки больных, был выше, чем при использовании данных врача. При УЗИ жидкость в суставах определялась чаще, чем при клиническом исследовании. Но авторы отмечают, что наличие припухлости суставов по оценке врача достоверно коррелировало с данными УЗИ. Также интересен тот факт, что оценка синовита и врачом, и пациентом была неудовлетворительной как для глубоких, так и для поверхностных суставов.

В 2015 г. были опубликованы данные исследования COMEDRA, одной из целей которого была оценка влияния образовательной программы на результаты самостоятельной оценки больным активности РА в течение 6 мес с помощью индекса DAS28. Каждому пациенту демонстрировалась видеопрезентация, в которой объяснялись цель, расчет и интерпретация DAS28-СОЭ. С помощью видеоролика специально обученная медсестра объясняла больному, как правильно оценивать свое состояние, и выдавала брошюру и калькулятор DAS28-СОЭ, предлагая пациенту регулярно, один раз в месяц, определять активность РА и сообщать ей результаты. При необходимости она связывалась с лечащим ревматологом. Через 6 мес доля больных РА, которые были готовы и дальше продолжать самооценку регулярно или время от времени, составила 78%. Результаты исследования свидетельствовали о преимуществах реализации программы самооценки активности болезни. Например, коррекция лечения была проведена у 17,2% обученных и у 10,9% необученных пациентов. Авторы отмечают, что влияние самооценки на изменение терапии свидетельствует о целесообразности такой программы и ее приемлемости как для пациента, так и для лечащего врача [36].

Исследования, проведенные за эти годы, заключались не только в практическом изучении обучаемости пациентов, но и в попытках разработать более совершенные индексы самооценки состояния больных. Одной из таких попыток является разработанный В.Н. Амирджановой и соавт. [37] индекс PAS (Patient Activity Scale), включающий результат, полученный при заполнении опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ), оценке общего состояния пациента по ВАШ и боли по ВАШ. По результатам исследования была выявлена умеренная корреляция индекса PAS с DAS28. Однако вследствие большого разброса максимальных и минимальных значений индекс PAS не отражал в должной мере активность РА. Например, при высокой активности болезни функциональные ограничения были небольшими и индекс PAS был низким. Авторы рекомендуют данный индекс для самооценки состояния пациентам в амбулаторной практике.

Учитывая вышеизложенные данные, авторы настоящей статьи предложили структурированную программу обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания. Для этого мы разработали оригинальную методику самостоятельного определения припухлости и болезненности суставов, оцениваемых при вычислении индекса DAS28. На наш взгляд, наибо-

лее эффективным способом подачи информации является индивидуальное обучение. Поэтому в нашем исследовании на первом визите врач-ревматолог сам выдавал наглядные пособия для больных РА с фотографиями по самостоятельной оценке суставного статуса и одновременно обучал данной методике 60 пациентов. С целью контроля освоения полученных навыков проводились второй и третий визиты с интервалом 1 мес. При параллельной оценке врачом и пациентом ЧПС совпадало в 68% ($p=0,018$), а ЧБС — в 60% случаев ($p=0,003$) [38]. Затем проводился 6-месячный мониторинг пациентов и их сравнение с двумя группами контроля (по 30 человек в каждой). В первой проводился тщательный ежемесячный контроль, во второй — нет. В ходе исследования данные об активности заболевания были сопоставимы у пациентов, обученных самостоятельному мониторингу,

и группы тщательного ежемесячного контроля. Во второй группе контроля активность была значительно выше, ремиссия носила кратковременный характер. Больные обследовались не системно — обращение происходило по прошествии значительного времени после обострения РА. Коррекция лечения практически не производилась, контроль за приемом препаратов больными был невозможен.

Изучая результаты схожих исследований (см. таблицу), сложно однозначно ответить на вопрос, могут ли пациенты с РА самостоятельно контролировать свое заболевание на том же уровне, что и врачи-эксперты. С одной стороны, использование какой-либо методики самооценки активности РА позволяет пациенту и врачу общаться на одном языке, увеличивает приверженность пациента лечению, делает коррекцию терапии более понятной для

Сравнительная характеристика исследований, посвященных самооценке активности РА

Авторы	Страна	Год	Цель	Число больных	Характерные особенности	Выводы
Abraham N., Blackmon D., Jackson J.R., et al. [26]	США	1993	Оценить возможность самоконтроля	32	Оценка воспаленных суставов верхних и нижних конечностей	Пациенты могут оценивать активность своего заболевания
Mason J.H., Anderson J.J., Meenan R.F., et al. [27]	США	1992	Оценить индекс RADAR	45	Опросник из 6 частей	RADAR может быть альтернативой оценке врача
Stucki G., Liang M., Stucki S., et al. [28]	Германия	1995	Оценить индекс RADA	55	Опросник с использованием манекена для указания активных суставов	Индекс RADA можно использовать в клинической практике
Calvo F.A., Calvo A., Berrocal A., et al. [29]	Испания	1999	Разработать индекс самооценки	60	Использование для самооценки манекена и текстовой брошюры	Самооценка не может заменить врачебный осмотр
Амирджанова В.Н., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. [37]	Россия	2007	Разработать индекс функциональной активности пациента PAS	92	Использование HAQ, оценки пациента общего состояния и боли по ВАШ	Индекс может применяться в амбулаторной практике
Levy G., Cheetham C., Cheatwood A., et al. [32]	США	2007	Разработать дополнительное обучение для улучшения самооценки	60	Дополнительное обучение у пациентов в определении припухших суставов	Дополнительное обучение может помочь в правильной оценке ЧПС
Choy E.H., Khoshaba B., Cooper D., et al. [30]	Великобритания	2008	Разработать индекс самооценки PDAS	204	Разработанный индекс основан на DAS28	Индекс PDAS возможно использовать в клинической практике
Cheung P.P., Ruyssen-Witrand A., Gossec L., et al. [34]	Индия	2009	Сравнить самооценку пациента, оценку врача и медсестры с данными ультразвукографии	50	Участие дополнительного обученного исследователя (медсестры), использование ультразвукографии	Пациент, врач и обученное лицо не всегда могут правильно оценить наличие синовита
Janta I., Naredo E., Martinez-Estupinan L., et al. [35]	Испания	2013	Сравнить результат оценки активности РА пациентом, врачом и по данным ультразвукографии	69	Использование ультразвукографических методов у пациентов с ремиссией	Оценка синовита может быть неудовлетворительной у врача и у пациента
Лыгина Е.В., Пронькина Е.В., Якушин С.С. [38]	Россия	2014	Разработать программу обучения пациентов самостоятельному мониторингу болезни	60	Использование пособий с фотографиями, индивидуального обучения	Программа показала эффективность в обучении пациентов, ее можно использовать в амбулаторной практике
Dougados M., Soubrier M., Perrodeau E. [36]	Франция	2015	Оценить возможность самооценки в клинической практике	967	Ежемесячное определение DAS28 пациентом, при необходимости с коррекцией лечения	Самооценку суставного статуса возможно использовать в клинической практике

больного. Естественно, что этот постулат актуален только для пациентов, которые смогли обучиться методике самооценки и показали результат оценки суставного статуса, сопоставимый с оценкой врачом-ревматологом. С другой стороны, безусловно, необходимо дальнейшее изучение «выживаемости» у пациентов приобретенных навыков и их достоверной практической значимости как одного из инструментов на «тернистом» пути к достижению основной цели лечения РА — ремиссии или низкой активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576-82. doi: 10.1002/art.27425
2. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, et al. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Quality Life Outcomes.* 2004;2:5. doi: 10.1186/1477-7525-2-5
3. Чичасова НВ, Владимиров СА, Иголкина ЕВ, Имаметдинова ГР. Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):4-10 [Chichasova NV, Vladimirov SA, Igolnikina EV, Imametdinova GR. Rheumatoid arthritis burden: medical and social problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-135
4. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67 Suppl 3:iii30-4. doi: 10.1136/ard.2008.098038
5. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Aug;25(4):469-83. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.009
6. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, 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 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
7. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2016;54:50-62 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
8. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 May;95(5):986-995.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.032
9. Hulsemann JL, Ruof J, Zeidler H, Mittendorf T. Costs in rheumatology: results and lessons learned from the 'Hannover Costing Study'. *Rheumat. Int.* 2006;26:704-11. doi: 10.1007/s00296-005-0070-7
10. Насонова ВА. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2002;10(6):302-7 [Nasonova VA. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2002;10(6):302-7 (In Russ.)].
11. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес Ш. Социальная значимость заболеваний ревматического круга в России. Научно-практическая ревматология. 2002;40(1):5-8 [Nassonova VA, Folomeyeva OM, Erdesz Sh. Social importance of rheumatic diseases in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2002;40(1):5-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-740
12. Сальникова ТА, Балабанова РМ. Терапия раннего ревматоидного артрита: сравнительная характеристика делягила, сульфасалазина и метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):44-8 [Salnikova TS, Balabanova RM. Early rheumatoid arthritis therapy: comparative characteristic of delagil, sulphasalazine and methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(4):44-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1332
13. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
14. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
15. Cardiel MH. Treat to target strategy in rheumatoid arthritis: real benefits. *Reumatol Clin.* 2013 Mar-Apr;9(2):101-5. doi: 10.1016/j.reuma.2012.04.004
16. Якушин СС, Филоненко СП, Минаева НВ, Рондалева НА. Образовательная программа и ее эффективность у больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2001;39(5):71-5 [Yakushin SS, Filonenko SP, Minayeva NV, Rondaleva NA. Obligatory program and its efficacy in patients with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2001;39(5):71-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2001-476
17. Giacomelli R, Gorla R, Trotta F, et al. Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology (Oxford).* 2015 May; 54(5):792-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu398
18. Lorig K, Mazonson PD, Holman HR. Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care costs. *Arthritis Rheum.* 1993;36(4):439-46. doi: 10.1002/art.1780360403
19. Lorig K, Visser A. Arthritis patient education standards: a model for the future. *Patient Educ Couns.* 1994;24(1):3-7. doi: 10.1016/0738-3991(94)90023-X
20. Уланова НН. Проблема исследования моделей здоровьесберегающего поведения в рамках психологии здоровья. Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2016;(3):45-7 [Ulanova NN. The problem of studying models of health-saving behavior within the framework of the psychology of health. *Nauka Molodykh — Eruditio Juvenium.* 2016;(3):45-7 (In Russ.)].

21. Brus HL, van de Laar MA, Taal E, et al. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(3):146-51. doi: 10.1136/ard.57.3.146
22. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2003;2:CD003688. doi: 10.1002/14651858. CD003688
23. Helliwell PS, O'Hara M, Holdsworth J, et al. A 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(4):303-8. doi: 10.1093/rheumatology/38.4.303
24. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ. Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания. Современная ревматология. 2014;8(4):25-32 [Orlova EV, Karateev DE. Efficiency of teaching patients with early-stage rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-25-32
25. Крель АА, Каневская МЗ, Болотин ЕВ и др. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп. Вопросы ревматологии. 1981;(3):11-5 [Krel' AA, Kanevskaya MZ, Bolotin EV, et al. Objectification of manifestations of rheumatoid arthritis, characterizing its activity and progression. The method of quantitative evaluation of the severity of erosive arthritis and the rate of its progression in the joints of the hands and feet. *Voprosy Revmatologii*. 1981;(3):11-5 (In Russ.)].
26. Abraham N, Blackmon D, Jackson JR, et al. Use of self-administered joint counts in the evaluation of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 1993 Jun;6(2):78-81. doi: 10.1002/art.1790060206
27. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, et al. The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) questionnaire: validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum*. 1992;35:156-62. doi: 10.1002/art.1780350206
28. Stucki G, Liang M, Stucki S, et al. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):795-8. doi: 10.1002/art.1780380612
29. Calvo FA, Calvo A, Berrocal A, et al. Self-administered joint counts in rheumatoid arthritis: comparison with standard joint counts. *J Rheumatol*. 1999 Mar;26(3):536-9.
30. Choy EH, Khoshaba B, Cooper D, et al. Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15;59(2):192-9. doi: 10.1002/art.23342
31. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20 [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
32. Levy G, Cheetham C, Cheatwood A, et al. Validation of patient-reported joint counts in rheumatoid arthritis and the role of training. *J Rheumatol*. 2007;34:1261-5.
33. Barton JL, Criswell LA, Kaiser R, et al. Systematic Review and Metaanalysis of Patient Self-Report versus Trained Assessor Joint Counts in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2635-41 doi: 10.3899/jrheum.090569
34. Cheung PP, Ruysen-Witrand A, Gossec L, et al. Reliability of patient self-evaluation of swollen and tender joints in rheumatoid arthritis: A comparison study with ultrasonography, physician, and nurse assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1112-9. doi: 10.1002/acr.20178
35. Janta I, Naredo E, Martinez-Estupinan L, et al. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2243-50. doi: 10.1093/rheumatology/kt297
36. Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1725-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204733
37. Амирджанова ВН, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Валидация индекса функциональной активности пациента ревматоидным артритом (PAS). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):89-96 [Amirdjanova VN, Folomeeva OM, Erdes ShF. Validation of functional activity index in patients with rheumatoid arthritis (RAS). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):89-96 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-89-96
38. Лыгина ЕВ, Пронькина ЕВ, Якушин СС. Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):37-43 [Lygina EV, Pron'kina EV, Yakushin SS. A structured training program for patients with rheumatoid arthritis to self-monitor disease activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-37-43

Множественные костные кисты, вызванные приемом лефлуномида, у пациентки с ревматоидным артритом

Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Сигидин Я.А.

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

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

Контакты: Наталья Гавриловна Кашеварова; nat-kash@yandex.ru

Contact: Natalia Kashevarova; nat-kash@yandex.ru

Поступила 23.03.18

В статье описан клинический случай неблагоприятной реакции (НР) на лефлуномид (ЛЕФ) у больной ревматоидным артритом (РА). Пациентка с достоверным диагнозом РА с 2007 по 2017 г. принимала ЛЕФ (препарат Арава) в дозе 20 мг/сут с хорошим клиническим эффектом. Однако через 10 лет от начала терапии у больной стали появиться нетипичные для РА костные кисты в области кистей, стоп, правого локтевого сустава и левой пятки. Для уточнения характера костных кист проводилась дифференциальная диагностика с глубокими микозами, туберкулезом, онкопатологией, заболеванием эндокринной системы и НР на длительный прием ЛЕФ.

Ключевые слова: лефлуномид; нежелательная реакция; костные кисты; дифференциальная диагностика костных кист.

Для ссылки: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Сигидин Я.А. Множественные костные кисты, вызванные приемом лефлуномида, у пациентки с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):661–666.

MULTIPLE BONE CYSTS CAUSED BY THE INTAKE OF LEFLUNOMIDE
IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Aleksееva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sigidin Ya.A.

The paper describes a clinical case of adverse reaction (AR) to leflunomide (LEF) in a female patient with rheumatoid arthritis (RA). In 2007 to 2017, the female patient with a reliable diagnosis of RA took LEF (Arava) at a dose of 20 mg/day, which showed a good clinical effect. However, the patient developed atypical bone cysts in the hands, feet, right elbow, and left heel 10 years after start of therapy. The differential diagnosis with deep mycosis, tuberculosis, cancer pathology, endocrine system disease, and AR to the long-term use of LEF was made to clarify the nature of bone cysts.

Keywords: leflunomide; adverse reaction; bone cysts; differential diagnosis of bone cysts.

For reference: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, Sigidin YaA. Multiple bone cysts caused by the intake of leflunomide in a female patient with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):661–666 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-661-666

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов; в России им страдает около 1% населения, пик начала заболевания приходится на возраст 30–55 лет.

Основная цель лечения — затормозить течение болезни, сохранить функцию суставов и улучшить качество жизни пациента. В основе терапии РА до настоящего времени лежит раннее назначение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), чаще метотрексата или лефлуномида (ЛЕФ).

ЛЕФ (Арава® производства фармацевтической компании Aventis, Германия) — препарат, созданный специально для лечения РА. Он является пролекарством, которое быстро конвертируется в активный метаболит — А771726 с длинным периодом полувыведения (до 18 дней). Механизм действия препарата основан на инактивации дигидрооротатдегидрогеназы — фермента, необходимого для образования уридинмонофосфата, играющего важную роль в активации Т-лимфоцитов

[1]. В результате ЛЕФ нарушает пиримидиновый обмен, что приводит к цитостатическому эффекту, особенно для быстро пролиферирующих клеток.

В сентябре 1998 г. ЛЕФ был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения РА; с этого времени в мире насчитывается более 200 тыс. пациентов, принимающих препарат при данном заболевании [2]. Эффективность ЛЕФ в лечении РА была оценена в крупных зарубежных систематических обзорах [3, 4], а также в ряде отечественных публикаций [5–7]. Неблагоприятные реакции (НР) при лечении ЛЕФ наблюдаются у 5% пациентов и носят преимущественно легкий или умеренный характер [8]. Наиболее часто возникают желудочно-кишечные НР, повышение концентрации печеночных ферментов, инфекции, кожные реакции, повышение артериального давления (АД). Одной из очень редких НР, связанных с применением ЛЕФ, является развитие костных кист.

Учитывая, что в настоящее время как в отечественных, так и в зарубежных публика-

циях отсутствуют конкретные описания случаев развития костных кист при длительном приеме ЛЕФ, в данной статье мы приводим собственное клиническое наблюдение, являющееся первым подробным описанием данной НР в литературе.

Пациентка Р., 1971 г. р. (45 лет), работает медсестрой, поступила на обследование и лечение в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боль, припухлость и ограничение движений во II–III пястно-фаланговых и II–III проксимальных межфаланговых суставах кистей, в лучезапястных, голеностопных и правом локтевом суставах; боль в области левой пятки; боль и ограничение движений в коленных суставах и в шейном отделе позвоночника; утреннюю скованность в суставах в течение часа; общую слабость; периодическое повышение температуры до субфебрильных значений в вечерние часы.

Начало заболевания с 2003 г., когда через 1 мес после родов появились боли и ограничение движений практически во всех суставах, скованность в них в течение всего дня. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 2 нед — с положительным эффектом. В дальнейшем при появлении боли в суставах пациентка самостоятельно периодически принимала НПВП. С 2007 г., после перенесенного простудного заболевания, развился симметричный артрит мелких суставов кистей, стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов, длительностью >6 нед. Учитывая анамнез заболевания, жалобы, данные осмотра, положительный тест на ревматоидный фактор (РФ), увеличение СОЭ до 35 мм/ч, пациентке был поставлен диагноз РА. В качестве БПВП сразу назначен ЛЕФ (Арава®) по 20 мг/сут, который больная принимала без перерыва в течение 10 лет до момента поступления в стационар с положительным эффектом (у пациентки длительное время отмечалась низкая активность заболевания/ремиссия). При усилении боли в суставах больная короткими курсами принимала НПВП. С лета 2016 г., после перенесенного острого респираторного заболевания, отмечено ухудшение состояния: усиление боли в суставах кистей, в лучезапястных, плечевых суставах, в стопах, в области левой пятки. Прием НПВП (вольтарен) эффекта не дал. В ноябре — декабре 2016 г. и в январе 2017 г. — рецидивирующий бурсит правого локтевого сус-

тава, проводились пункции с удалением синовиальной жидкости. В январе 2017 г. проведено внутрисуставное введение дипроспана 1,0 мл с положительным эффектом в течение месяца (уменьшение боли, припухлости сустава). В феврале 2017 г. при исследовании синовиальной жидкости выявлен *Actinomyces meyeri*. Поступила в НИИР для обследования и коррекции терапии.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Рост — 164 см, масса тела — 73 кг, индекс массы тела — 27,2 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гипотрофия межкостных мышц, четырехглавых мышц. Синовит II–III пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, левого лучезапястного сустава, локтевых, голеностопных суставов. Деформация многих суставов стоп. *Hallux valgus*. Поперечно-продольное плоскостопие. Сколиоз грудного отдела позвоночника. Болезненность при пальпации лучезапястных, локтевых, голеностопных суставов, многих мелких суставов кистей и стоп. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 140/80 мм рт. ст, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются.

На представленных рентгенограммах кистей, стоп, правого локтевого сустава и компьютерной томограмме левой стопы обращало на себя внимание наличие множественных крупных костных кист, не типичных для РА (рис. 1–3). В связи с этим в стационаре проводилась дифференциальная диагностика с глубоким микозом, туберкулезом, онкопатологией, заболеванием эндокринной системы, а также НР на ЛЕФ.

При обследовании: клинический и биохимический анализы крови и общий анализ мочи — без значимых отклонений от нормы, СОЭ — 40–43 мм/ч, уровень С-реактивного белка — 10,6 мг/л, РФ — 259,0 Ед/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — 121,0 Ед/мл.

Учитывая обнаружение в синовиальной жидкости, взятой из правого локтевого сустава, *Actinomyces meyeri*, необходимо было исключить наличие глубокого микоза. Проведены анализы крови на определение уровня маннана, антиманнанных антител и галактоманнана — все показатели были в норме. Таким образом, данных, свидетельствующих о наличии актиномикоза или какого-либо другого глубокого микоза, не выявлено. Обнаруженные в синовиальной жидкости грам-положительные *Actinomyces meyeri* расценены как контами-



Рис. 1. Костные кисты суставов кистей (а) и стоп (б, в) пациентки Р.

нанты. Кроме того, посевы из зева, крови на гемокультуру и содержимого пяточной кисты на микрофлору не выявили роста. Учитывая отсутствие патологии на рентгенограмме органов грудной клетки и отрицательный диаскинтест, данных о наличии туберкулеза также не получено. Были исключены заболевания эндокринной системы (прежде всего гиперпаратиреоз): содержание общего кальция — 2,61 ммоль/л, фосфора — 0,94 ммоль/л и паратгормона — 4,8 пмоль/л, а также минеральная плотность кости по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра — в пределах нормы.

При проведении дифференциальной диагностики с онкопатологией пациентке была выполнена сцинтиграфия костей скелета: на сканограммах определялась гиперфиксация радиофарм-препарата в правом локтевом, лучезапястных и левом голеностопном суставах. Данные изменения расценены как проявления РА, признаков опухолевого/метастатического поражения скелета не выявлено. Также пациентке провели биопсию кисты пяточной кости с последующим изучением ее содержимого. Выявлены бесструктурные элементы, единичные полуразрушенные лейкоциты, лимфоциты. Цитограмма без элементов выстилки. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек и органов малого таза патологии не выявлено.

Таким образом, на основании проведенных исследований были исключены глубокий микоз, туберкулез костей, онкопатология, заболевания эндокринной системы. Появление множественных костных кист было расценено как НР на длительный прием ЛЕФ. Препарат был отменен, после чего отмечалось уменьшение боли и припухлости правого локтевого сустава.

С мая 2017 г. в качестве БПВП был назначен метотрексат в начальной дозе 10 мг/нед с дальнейшим ее увеличением до 15 мг/нед, а с июня 2017 г. — до 20 мг/нед, который пациентка принимает по настоящее время. Переносимость препарата хорошая. На фоне терапии отмечается ремиссия основного заболевания.

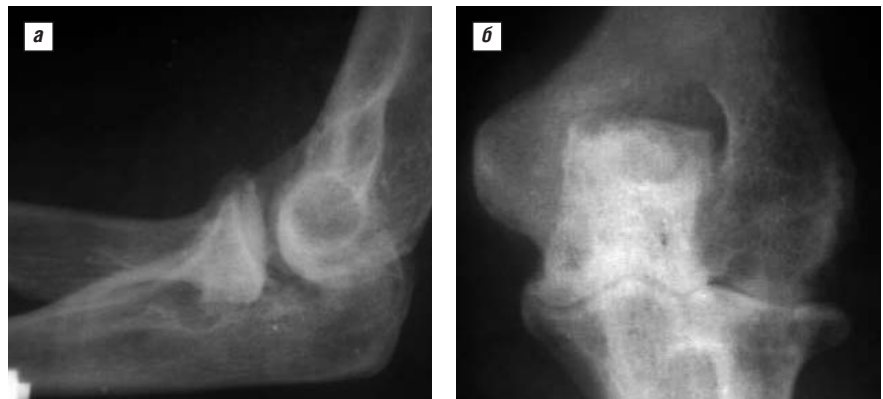


Рис. 2. Костные кисты правого локтевого сустава пациентки Р. (а, б)

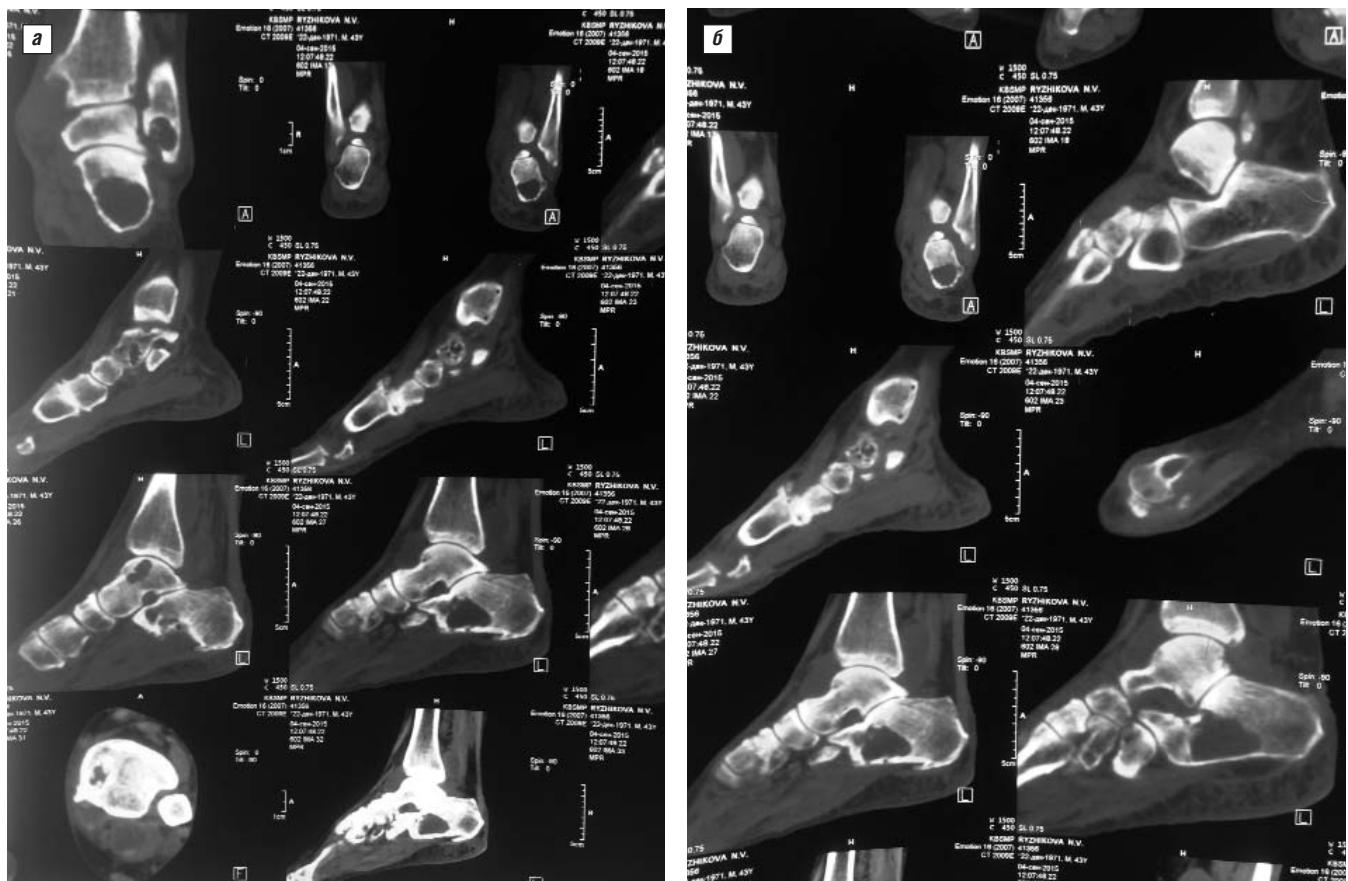


Рис. 3. Костные кисты левой стопы пациентки Р. по данным компьютерной томографии

Обсуждение

По данным FDA, на июль 2017 г. НР при использовании ЛЕФ зарегистрированы у 25 733 больных, у 14 (0,05%) из них зафиксировано наличие костных кист. К сожалению, клинические описания данных случаев отсутствуют. Подобные изменения в костях могут наблюдаться и при назначении других лекарственных средств. В этом отчете FDA перечислен 481 препарат (из более чем 20 тыс., входящих в данный регистр), вызывающий подобную патологию. Так, за этот же период наблюдения развитие костных кист было отмечено у 392 из 78 367 пациентов с НР на фосамакс, у 117 из 43 540 с НР на зомету, у 93 из 103 221 с НР на рофекоксиб, у 39 из 108 412 с НР на метотрексат, у 35 из 42 179 с НР на ибупрофен.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра киста кости находится в классе М85 — «Другие нарушения плотности и структуры кости» и обозначена таким образом: М85.4 — единичная (солитарная) киста кости; М85.5 — аневризмальная киста кости; М85.6 — другие кисты костей.

Костные кисты представляют собой полые образования, которые формируются внутри костей. На начальном этапе своего развития они не вызывают серьезных нарушений здоровья и не угрожают жизни пациента. Однако для большинства из них характерно постоянное увеличение в размерах, что может привести к полному разрушению костей и их дисфункции. Чаще всего поражаются трубчатые кости, клинически это проявляется болевыми ощущениями при сильных физических нагрузках или резких движениях. Основной причиной возникновения данных образований считается нарушение синтеза костных белков вследствие изменения местного кровотока и уменьшения оксигенации. В результате начинает разрушаться органическое вещество кости и внутри нее образуется полость — киста, наполненная жидкостью. Она постоянно оказывает давление на близлежащие ткани, вызывая нарушение их функций и гибель. В итоге костные ткани постепенно разрушаются, что увеличивает размер полости.

Полости, образующиеся в костных структурах (см. рис. 1), имеют свою классификацию. В зависимости от типа жидкости, которой они наполнены, их подразделяют на солитарные и аневризматические. Этиология этих поражений до сих пор неизвестна. Солитарная (простая) костная киста представляет собой патологическое образование, внутри которого находится прозрачная жидкость. В основном она диагностируется в длинных трубчатых костях (плечевой и бедренной), редко поражение может произойти в области пяточной кости [9–11]. Чаще выявляется у мальчиков и у мужчин в возрасте 10–30 лет (соотношение случаев возникновения у мужчин и женщин — 3:1) [12, 13]. Считается, что почти 95% этих поражений наблюдается в первые 10 лет жизни [14, 15].

Аневризматическая костная киста — полое образование, внутри которого содержится кровь. Может поражать все костные структуры, в том числе и позвоночник. Чаще выявляется у девочек и девушек от 10 до 20 лет (соотношение женщин и мужчин — 1,04:1) [16]. Большинство (85%) случаев наблюдается у лиц моложе 20 лет, очень редко — в возрасте до 5 лет или старше 50 лет [17]. Средний возраст составляет 24 года [18]. Эти кисты могут возникать как первичные (65%) или вторичные (35%) после ранее существовавших доброкачественных или злокачественных поражений (гигантоклеточная опухоль, ангиома, хондробла-

стома, хондромиксоидная фиброма, простая костная киста, фиброзная гистиоцитома, эозинофильная гранулема, остеосаркома, фибросаркома и др.) [16].

Костные кисты в основном диагностируются у детей и подростков, у взрослых выявляются гораздо реже. Процесс трансформации кист в злокачественные опухоли (остеогенная или остеокластическая саркома, остеобластома и пр.) происходит редко — в 1–2% случаев [14, 19]. Основными критериями для точной дифференциации доброкачественных опухолевидных образований в кости от злокачественных являются клинические и инструментальные показатели. При проведении дифференциальной диагностики особое значение имеет расположение выявленных патологических изменений в костях. Так, отличием аневризмальной кисты от злокачественных опухолей может быть ее преимущественная локализация в трубчатых, крупных костях и расположение в метафизе и диафизе. Примерно 1/3 всех аневризматических костных кист развивается на фоне гигантоклеточной опухоли, остеобластомы или хондробластомы. Солитарная опухоль, в отличие от злокачественных новообразований, никогда не вызывает реакции со стороны периоста и не распространяется на близлежащие ткани. Эти опухоли локализуются в метаэпифизе с дальнейшим ростом в диафиз, хорошо отграничены, симметричны. Кроме того, центральное расположение характерно для простой костной кисты, аневризматической кисты, эозинофильной гранулемы, фиброзной дисплазии, энхондромы; эксцентричное — для остеосаркомы, неосифицирующей фибромы, хондробластомы, хондромиксоидной фибромы, гигантоклеточной опухоли; кортикальное — для остеоид-остеома; юстакортикальное — для остеохондромы, остеосаркомы.

Учитываются и возрастные особенности распределения костных образований. До 30 лет из доброкачественных новообразований костей наиболее часто диагностируются простые костные кисты, хондробластомы, остеохондромы, фиброзная дисплазия, остеоид-остеома, аневризматические костные кисты, энхондромы; из злокачественных — саркома Юинга, остеосаркома. После 30 лет из доброкачественных новообразований чаще встречаются энхондромы, остеома, гигантоклеточная опухоль; из злокачественных — фибросаркома, периостальная саркома, хондросаркома, миелома, метастазы.

Однако диагностика данной патологии до сих пор затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов и схожестью рентгенологической картины. Поэтому необходимо, кроме рентгенографии, проводить ряд дополнительных обследований, которые в комплексе помогут определить не только диагноз, но и дальнейшую тактику ведения больного.

У нашей пациентки мы исключали наличие как доброкачественных, так и злокачественных новообразований и метастазов. В связи с этим была проведена остеосцинтиграфия. На сканограммах была выявлена гиперфиксация радиофармпрепарата в крупных суставах (в правом локтевом, лучезапястных, левом голеностопном), обусловленная воспалительными изменениями, характерными для РА. В других отделах скелета патологии не выявлено. Следовательно, на момент исследования скинтиграфических признаков опухолевого/метастатического поражения скелета обнаружено не было. Кроме того, пациентке была выполнена пункция самой крупной внутрикостной пяточной кисты с последующим морфологическим исследованием пунктата.

Проведенное исследование не подтвердило наличие онкопатологии и других перечисленных выше заболеваний.

Также мы проводили дифференциальную диагностику с глубоким микозом, учитывая выявленный в посеве синовиальной жидкости *Actinomyces meyeri*. Актиномикоз — прогрессивно-инвазивная грибковая инфекция, вызванная организмами видов *Actinomyces*, которые являются нитевидными, разветвляющимися, грамположительными и преимущественно анаэробными грибами. Актиномицеты представляют собой часть нормальной флоры полости рта, желудочно-кишечного тракта и половых путей у людей. Они могут стать патогенными при патологических изменениях слизистой оболочки, что приводит к редким хроническим инфекциям (актиномикозу). Наиболее распространенными агентами заболевания являются *A. israelii* и *A. gerencseriae*, в меньшей степени — четыре других вида *Actinomyces* (*A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus* и *A. meyeri*). Последний вид был выявлен у нашей больной. В литературе описано только 34 клинических случая инфекций, вызванных *A. meyeri*, зарегистрированных до декабря 2016 г. В основном это были пневмонии, эмпиемы, остеомиелит, абсцессы в печени, селезенке и мозге [20–29].

У нашей пациентки исследовалось содержание мана, антиманнанных антител и галактоманна в крови. Учитывая, что все показатели были отрицательными, диагноз микоза был исключен. Дополнительно было проведено исследование пунктата костной кисты, роста микрофлоры не выявлено, что также свидетельствует об отсутствии данной патологии.

Костно-суставной туберкулез также рассматривался как один из предполагаемых источников развития кист. Согласно современным представлениям, распространение туберкулезного процесса происходит гематогенным путем, и наиболее чувствительной к первичному заражению является костная ткань, богатая костным мозгом (тела позвонков, эпифизарные отделы длинных трубчатых костей, губчатые кости, реже — диафизарные отделы коротких и длинных трубчатых костей). Наиболее часто встречается туберкулез позвоночника — 40% всех поражений костей и суставов. Туберкулез тазобедренных и коленных суставов выявляется в 20% случаев, и оставшиеся 40% приходятся на прочие локализации: голеностопный сустав, кости стопы, верхние конечности. На руках чаще поражается локтевой сустав, реже — плечевой и еще реже — лучезапястный. Синовиальная оболочка невосприимчива к гематогенному заражению и поражается вторично при разрастании гранулемы из уже сформированного очага. Хрящевая ткань тоже не поражается первично и в определенной степени выполняет буферную роль, предупреждая переход процесса с кости на сустав. В диагностике костно-суставного туберкулеза важно клиническое исследование больного, выявление контакта с больными туберкулезом, перенесенные инфекционные заболевания, наличие положительных туберкулиновых проб, интоксикации. Лабораторное исследование проводят так же, как и при других локализациях туберкулеза. Учитывая отсутствие характерной симптоматики, нетипичную рентгенологическую локализацию кист и отрицательные туберкулиновые пробы, диагноз туберкулеза костей у нашей пациентки был исключен.

В эндокринологии образование костных кист является классическим проявлением гиперпаратиреоза. В основе данного заболевания лежит избыточная продукция паратгормона паращитовидными железами. Гиперпаратиреоз

ведет к повышению уровня кальция в крови и патологическим изменениям, происходящим, в первую очередь, в костной ткани и почках. Женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины. Гиперпаратиреоз может иметь как субклиническое, так и острое течение. Диагностика включает определение концентрации кальция, фосфора и паратгормона в крови, рентгенологическое исследование и денситометрию. Заболевание начинается с болей в различных отделах скелета — в области кистей и запястий, а позднее в конечностях, ребрах, крупных суставах, позвоночнике, костях таза. Оно сопровождается прогрессирующим похуданием больного и выраженной мышечной слабостью, поэтому часто возникает подозрение относительно злокачественной опухоли. Деминерализация костей приводит к деформации скелета, обусловленной мягкостью костей, неправильно сросшимися переломами, а также формированием костных кист. Решающее значение для диагностики костной формы гиперпаратиреоза имеет рентгенологическое обследование скелета. Поражение скелета может носить генерализованный характер, но чаще поражаются отдельные кости, которые подвергаются наибольшей функциональной нагрузке (бедро, позвонки, кости голени). Основными рентгенологическими проявлениями гиперпаратиреоза являются: диффузный остеопороз, патологические переломы, образование костных кист [30]. При лабораторном исследовании отмечается повышение концентрации кальция и паратиреоидного гормона в крови. Учитывая отсутствие типичной клинической картины, лабораторных и инструментальных изменений, характерных для гиперпаратиреоза, данный диагноз также был исключен.

Таким образом, дифференциальная диагностика заболеваний с образованием множественных костных кист весьма сложна. Для правильного и своевременного установления диагноза целесообразно применять комплексный подход, базирующийся на данных анамнеза, физикального обследования, современных лабораторных и инструментальных методов диагностики. На основании проведенных исследований у больной были исключены глубокий микоз, туберкулез костей, онкопатология, заболевание эндокринной системы. Выявленные изменения были расценены как НР на длительный прием ЛЕФ. Будучи антиметаболитом, ЛЕФ обладает отчетливыми цитостатическими свойствами, и поэтому можно предположить, что он способен также тормозить пролиферацию остеобластов. Снижение активности этих клеток приводит к активации остеокластов, что может стать причиной образования костных кист. В пользу данного предложения говорят факт множественного развития кист и их крупные размеры.

Рассмотренный клинический случай показывает: причиной возникновения множественных костных кист могут быть принимаемые пациентом лекарственные средства, что обычно даже не рассматривается лечащими врачами.

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2004;350:2167-79. doi: 10.1056/NEJMra032906
- Aletaha D, Neogri 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
- Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002047.
- 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):124-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192
- Чичасова НВ, Иголкина ЕВ, Насонов ЕЛ, Имамединова ГР. Лефлуноמיד в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2013;32:1628-35 [Chichasova NV, Igolkina EV, Nasonov EL, Imamedinova GR. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;32:1628-35 (In Russ.)].
- Чичасова НВ, Бродетская КА, Иголкин 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, Igolkin EV, et al. The long-term use of leflunomide (Arava preparation) in patients with active rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):518-24 (In Russ.)].
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования). Современная ревматология. 2014;8(2):63-5 [Balabanova RM, Dubinina TV, Goryachev DV, et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):63-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-63-65.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
- Smith RW, Smith CF. Solitary unicameral bone cyst of the calcaneus. A review of twenty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56(1):49-56. doi: 10.2106/00004623-197456010-00005
- Pogoda P, Priemel M, Linhart W, et al. Clinical relevance of calcaneal bone cysts: a study of 50 cysts in 47 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(424):202-10. doi: 10.1097/01.blo.0000128297.66784.12
- Wilkins RM. Unicameral bone cysts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(4):217-24. doi: 10.5435/00124635-200007000-00002
- Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1 Suppl):119-27. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.031
- Boude AB, Vasquez LG, Alvarado-Gomez F, et al. A simple bone cyst in cervical vertebrae of an adolescent patient. *Case Rep Orthop*. 2017;2017:8908216.
- Kapoor C, Shah M, Soni R, et al. Aneurysmal bone cyst of the proximal femur and its management – a case report. *Cureus*. 2017;9(1):e991. doi: 10.7759/cureus.991
- Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases. *Radiology*. 1978;126(1):75-83. doi: 10.1148/126.1.75
- Kuna S, Gudena R. «Soap bubble» in the calcaneus. *CMAJ*. 2011;183:1171. doi: 10.1503/cmaj.101525
- Cobanoglu U, Kösem M, Altındal E, Arslan H. Costa originated giant aneurysmal bone cyst. *Erciyes Med J*. 2010;32:295-300.
- Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: Concept, controversy, clinical presentation, and imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:573-80. doi: 10.2214/ajr.164.3.7863874
- Brindley GW, Greene JF Jr, Frankel LS. Case reports: malignant transformation of aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;438:282-7. doi: 10.1097/01.blo.0000176553.27976.b3
- Valour F, Senechal A, Dupieux C, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*. 2014;7:183-97.
- Lentino JR, Allen JE, Stachowski M. Hematogenous dissemination of thoracic actinomycosis due to actinomyces meyeri. *Ped Infect Dis*. 1985;4(6):698-9. doi: 10.1097/00006454-198511000-00026
- Allworth AM, Ghosh HK, Saltos N. A case of Actinomyces meyeri pneumonia in a child. *Med J Austral*. 1986;145(1):33.
- Logan MN, Stanley PJ, Exley A, et al. Actinomycetes in pyogenic liver abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(5):394-6. doi: 10.1007/BF01964053
- Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving actinomyces: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16(2):303-9. doi: 10.1093/clind/16.2.303
- Garcia-Corbeira P, Esteban-Moreno J. Liver abscess due to actinomyces meyeri. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):491-2. doi: 10.1093/clinids/18.3.491
- Garduno E, Rebollo M, Asencio MA, et al. Splenic abscesses caused by Actinomyces meyeri in a patient with autoimmune hepatitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37(3):213-4. doi: 10.1016/S0732-8893(00)00133-4
- Dijkmans BAC, Mattie H, Thomeer RTWM, et al. Brain abscess due to Streptobacillus moniliformis and Actinobacterium meyerii. *Infection*. 1984;12(4):262-4. doi: 10.1007/BF01645956
- Palraj BR, Dababneh AS. Actinomyces meyeri Popliteal Cyst Infection and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:Article ID 9704790, 5 p. doi: 10.1155/2017/9704790
- Fazili T, Blair D, Riddell S, et al. Actinomyces meyeri infection: case report and review of literature. *J Infect*. 2012;65(4):357-61. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.016
- Валдина ЕА. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. Санкт-Петербург: Питер; 2006. 368 с. [Valdina EA. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy: Rukovodstvo* [Thyroid Disease: A Guide]. 3rd ed. Sankt-Petersburg: Piter; 2006. 368 p. (In Russ.)].

Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева 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 Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar; gubarelena@yandex.ru

Поступила 30.05.18

Энтезит — это воспаление в месте прикрепления к кости сухожилия, связки или суставной капсулы, типичный симптом псориатического артрита (ПсА). Наибольшее клиническое значение имеет энтезит пяточной области. Решающая роль в развитии энтезита отводится активации оси интерлейкин 23 / интерлейкин 17 (ИЛ23/ИЛ17). Наличие у пациента энтезита может серьезно ограничивать функцию опорно-двигательного аппарата и тяжело поддается терапии. При недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется немедленное назначение генно-инженерного биологического препарата. Применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов для лечения энтезита не рекомендуется в связи с их неэффективностью. Несмотря на успехи, достигнутые при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении энтезитов при ПсА, сохраняется потребность в применении новых лекарственных препаратов.

Приведено описание клинического наблюдения, демонстрирующее успешное лечение изолированного деструктивного энтезита пяточной области у пациента с ПсА ингибитором ИЛ17А секукинумабом (Козентикс).

Ключевые слова: псориатический артрит; энтезит пяточной области; секукинумаб (Козентикс).

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):667-670.

SUCCESSFUL USE OF AN INTERLEUKIN 17 INHIBITOR (SECUKINUMAB) IN THE TREATMENT OF ISOLATED DESTRUCTIVE ENTHESITIS IN PSORIATIC ARTHRITIS

Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Enthesitis is inflammation at the site of attachment of tendon, ligament, or joint capsule to bone, a typical symptom of psoriatic arthritis (PsA). Heel enthesitis is of the greatest clinical significance. The activation of the interleukin 23/interleukin 17 (IL-23/IL-17) axis plays a pivotal role in the development of enthesitis. The latter can seriously limit the function of the musculoskeletal system and is incurable. If nonsteroidal anti-inflammatory drugs are ineffective, a biological agent should be immediately prescribed. The use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment for enthesitis is not recommended due to their inefficacy. Despite the progress in the treatment of enteritis in PsA with tumor necrosis factor- α inhibitors, there is a need for the use of new drugs.

The paper describes the clinical case of a patient with PsA who has been successfully treated for isolated destructive enthesitis of the heel with the IL-17A inhibitor secukinumab (Cosentyx).

Keywords: psoriatic arthritis; heel enthesitis; secukinumab (Cosentyx).

For reference: Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV. Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):667-670 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое системное воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. Поражение опорно-двигательного аппарата при ПсА характеризуется клинической гетерогенностью и включает периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит и сакроилиит.

Энтезит — воспаление в месте прикрепления сухожилия, связки или суставной капсулы к кости — типичный симптом ПсА, встречается более чем у трети пациентов [1], иногда может быть единственным проявлением заболевания [2]. Локализация энтезитов разнообразна, но наибольшее клиническое значение имеет энтезит пяточной обла-

сти (место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости).

С точки зрения иммунопатогенеза, решающая роль в развитии энтезита отводится активации оси интерлейкин 23 (ИЛ23)/ИЛ17 [3]. Показано, что в формировании этого симптома также принимают участие биомеханический стресс [4], HLA-B27-антиген и нарушение в структуре микробиота кишечника [5]. Наличие у пациента энтезита может серьезно ограничивать функцию опорно-двигательного аппарата, снижает работоспособность и тяжело поддается терапии [6]. Своевременная адекватная терапия энтезита при ПсА особенно актуальна в связи с риском развития как эрозий кости, так и кост-

ных пролифераций в месте воспаленного энтезиса. По рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2015 г. [7] и Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) 2015 г. [8], наличие энтезита имеет самостоятельное значение для выбора терапии, поскольку при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рекомендуется немедленное назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). Несмотря на огромные успехи, достигнутые при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) в лечении энтезита, дактилита и спондилита [9–13], остаются нерешенные вопросы, сохраняется потребность в применении новых лекарственных препаратов. Выбор ГИБП определяется как клиническими проявлениями заболевания, так и наличием коморбидной патологии, усугубляющей состояние пациента.

Примером успешного лечения секукинумабом (СЕК; Козентикс®), селективным ингибитором ИЛ17А, деструктивного энтезита пяточной области у пациента с ПсА может быть следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Ш., 26 лет, поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2017 г. с жалобами на боль и припухлость в области правой пятки и правого голеностопного сустава, невозможность наступить на ногу, хромоту при ходьбе, периодические боли в коленных суставах. Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года у больной возник распространенный бляшечный псориаз. В 12-летнем возрасте развился артрит коленных суставов, боли в пятках. Был установлен диагноз: ПсА. Проводилось лечение НПВП; базисные противовоспалительные препараты (БПВП) не назначались, артрит и пяточные энтезиты были полностью купированы. С 14-летнего возраста в течение 8 лет отмечалась полная безлекарственная ремиссия. В 2014 г. у пациентки без предшествующей травмы появилась острая боль в правой пятке; обследовалась у ортопедов, на рентгенограмме была выявлена «шпора» пяточной кости; проводилась ударно-волновая терапия, получала НПВП — без эффекта. В 2015 г. дважды вводился гидрокортизон в область правой пятки — с неполным и кратковременным эффектом. Весной 2017 г. на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) ортопедом было высказано предположение о наличии у пациентки трещины пяточной кости и выполнена иммобилизация правой нижней конечности гипсовой лонгетой на 3 мес. Ухудшение состояния — с июня 2017 г., когда усилились боль и припухлость в области правой пятки и тыла стопы, в области правого голеностопного сустава. Передвигалась с помощью костылей. Проводилась физиотерапия (фонофорез с гидрокортизоном на область пятки и голеностопного сустава) с недостаточным эффектом. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и прогрессирующим течением заболевания пациентка была госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

У пациентки имелось сопутствующее заболевание: синдром Шерешевского—Тернера. Это хромосомное заболевание, для которого характерна полная или частичная моносомия по X-хромосоме, сопровождающееся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом. Нарушается процесс созревания яичников, отмечается задержка или полное отсутствие полового созревания и, как следствие, развитие бесплодия. Па-

циентке с целью увеличения роста назначали соматотропин, для имитации нормального полового созревания с 13–14-летнего возраста проводилась заместительная терапия эстрогенами.

Суставной статус при поступлении: нарушена опорная функция правой ноги (пациентка ходит с помощью костылей). Выраженная гипотрофия мышц правой голени (окружность правой голени — 30 см, левой — 35 см), припухлость и болезненность при пальпации области правого голеностопного сустава, тыла правой стопы, правого ахиллова сухожилия и подошвенной фасции справа.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела нормальная. Рост 145 см, масса тела 45,3 кг. Челюсти уменьшены в размерах, высокое небо, небольшое опущение век, широко расставленные соски (данные признаки соответствуют клинической картине синдрома Шерешевского—Тернера). На коже живота и разгибательных поверхностей локтевых суставов — единичные псориатические бляшки, BSA — 0,5%, онихолизис ногтевых пластин I пальцев кистей. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Число дыханий 16 в 1 мин; пульс 72 в 1 мин, ритм правильный, тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, физиологические отправления в норме.

Общая оценка заболевания пациенткой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 76 мм, оценка боли по ВАШ — 62 мм.

По данным лабораторных методов исследования: СОЭ — 17 мм/ч (норма — до 20 мм/ч), С-реактивный белок — 7,1 мг/л (норма — до 5,0 мг/л), аланинаминотрансфераза — 85,4 ед/л (норма — до 41 ед/л), аспаратаминотрансфераза — 42,8 ед/л (норма — до 38 ед/л), щелочная фосфатаза — 359 ед/л (норма — до 129 ед/л), γ -глутамилтранспептидаза — 130 ед/л (норма — до 50,0 ед/л). Повышение значений печеночных показателей связано с длительным применением гормональной заместительной терапии по поводу синдрома Шерешевского—Тернера.

Приводим данные дополнительных инструментальных методов исследования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) области пяток: анатомическая диспозиция правой пяточной кости, деструктивные изменения пяточного бугра (энтезофит, значительная деструкция). Отек и утолщение правого ахиллова сухожилия. Жидкости в преахилловой и в ретроахилловой сумках нет. Отек и утолщение подошвенной фасции, жидкости в подпяточной сумке нет. УЗИ голеностопных суставов: смещение оси правого голеностопного сустава, анатомическая диспозиция таранной кости. Жидкости в полости правого голеностопного и предплюсневых суставов нет. Тендовагиниты сухожилий длинных сгибателей пальцев, экзоструктура разгибателей не изменена.

При МРТ правой стопы в режиме STIR обнаружены зоны гиперинтенсивного сигнала (остеита) в правой пяточной кости (рис. 1). По данным компьютерной томографии костей правой стопы, имеются множественные эрозии верхнего бугра пяточной кости (рис. 2).

Таким образом, у пациентки, несмотря на проводимую ранее терапию, сохранялся стойкий энтезис правой пяточной области с формированием энтезофита, множественных эрозий и активного остеита пяточной кости по данным МРТ. Наличие стойкого энтезита привело к на-

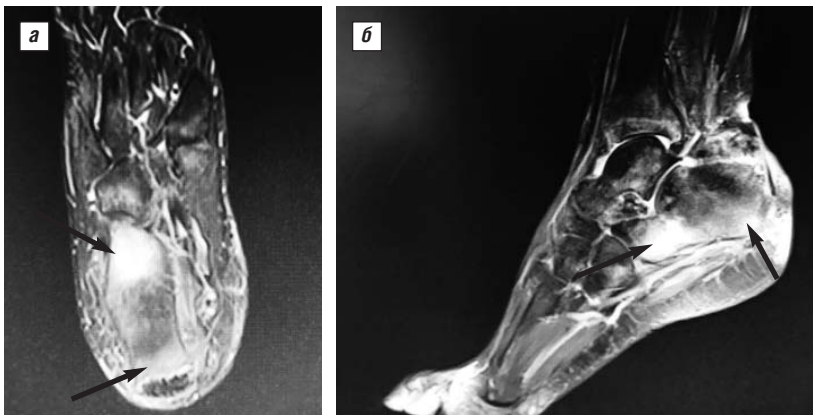


Рис. 1, а, б. МРТ костей правой стопы (стрелками указаны зоны остейта)

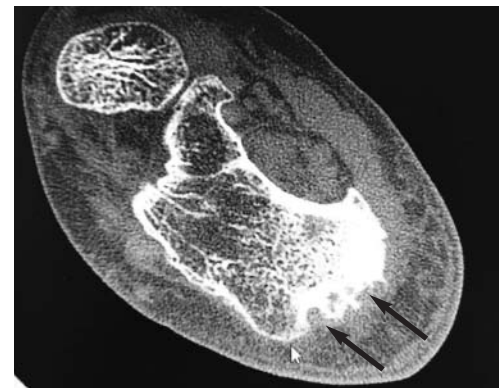


Рис. 2. КТ костей правой стопы (стрелками указаны эрозии верхнего бугра пяточной кости)

рушению опорной функции правой ноги, гипотрофии мышц правой голени, прогрессированию функциональных ограничений. Как уже отмечалось, наличие энтезита, в случае неэффективности предшествующего лечения НПВП, является показанием для безотлагательного назначения ГИБП, поскольку применение синтетических БПВП для лечения энтезита не рекомендуется [7, 8] в связи с их неэффективностью. Необходимо отметить, что в целом ГИБП, включая ингибиторы ФНО α и ИЛ12/ИЛ23, характеризуются положительным лечебным эффектом в отношении энтезита, что было подтверждено в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [9–14]. В то же время известно, что применение ингибиторов ФНО α повышает риск развития новообразований [15].

Выбор терапии в нашем случае был обусловлен как онконастороженностью в связи с повышенным риском неоплазий (рака толстой и прямой кишки, опухолей яичников, мозга) при синдроме Шершевского–Тернера [16], так и особенностями патогенеза энтезита, в развитии которого участвует ИЛ17 [17]. Данные РКИ (FUTURE 1, FUTURE 2) [18, 19] свидетельствуют о высокой эффективности СЕК в отношении энтезита. Было показано полное исчезновение энтезитов у 87 и 77% пациентов через 2 года после начала терапии СЕК (в дозах 300 и 150 мг соответственно) [19]. В доступной нам литературе мы не нашли описания случаев успешного применения СЕК при деструктивном энтезите у пациентов с ПсА.

В стационаре нами была инициирована терапия СЕК (Козэнтикс®) по 150 мг в неделю, выполнено две подкожные инъекции. Отмечалась высокая эффективность препарата: уменьшение болевого синдрома и выраженности энтезитов. Уже после первой инъекции было достигнуто улучшение опорной функции правой ноги: пациентка начала самостоятельно ходить без помощи костылей. Быстрый ответ на терапию

у нашей больной совпадает с данными РКИ [18, 19]. После выписки из стационара пациентке было продолжено еженедельное введение СЕК в течение 3 нед — до насыщающей дозы, далее — по 150 мг 1 раз в 4 нед.

Необходимо подчеркнуть, что в данном случае из-за позднего обращения пациентки к ревматологу лечение было начато на далеко зашедшей стадии процесса, когда деструкция пяточной кости уже произошла. В связи с этим мы ожидали только уменьшения болевого синдрома и восстановления опорной функции ноги, улучшения функциональных возможностей пациентки, что и было достигнуто в рамках данного наблюдения. При возвращении пациентки к привычным нагрузкам она отметила возобновление болей в области пятки, но, безусловно, менее выраженных, чем до начала лечения СЕК.

В дальнейшем представляется обоснованным применение СЕК у пациентов с ПсА на ранних стадиях заболевания, в том числе и с энтезитами пяточной области, для предупреждения необратимых костных деструкций.

В заключение хочется отметить, что, несмотря на внедрение в последние годы высокоэффективной таргетной терапии, сохраняются нерешенные задачи, связанные, в частности, с лечением энтезита, дактилита и спондилита. Одним из направлений терапии является применение ингибиторов ИЛ17.

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.

ЛИТЕРАТУРА

- Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1685–91. doi: 10.1002/acr.23174
- Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1106–10.
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68–86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68–86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86

4. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
5. Chimenti MS, Perricone C, Novelli L, et al. Interaction between microbiome and host genetics in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):276-83. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.002. Epub 2018 Feb 3.
6. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
7. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
8. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573
9. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. IMPACT 2 Trial Investigators Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1150-7. doi: 10.1136/ard.2004.032268
10. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147
11. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306
12. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403
13. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
14. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9. Epub 2009 Feb 11.
15. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1895. doi: 10.1136/ard.2010.149419. Epub 2011 Sep 1.
16. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0
17. Wang EA, Suzuki E, Maverakis E, Adamopoulos IE. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):272-7. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17037. Epub 2017 Nov 10.
18. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
19. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology*. 2017;56(11):1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/keu301

**Ответы на вопросы к статье
Л.В. Кондратьевой, Т.В. Попковой
«Ревматические проявления
сахарного диабета»**

(с. 612):

1 - В

2 - Б

3 - Г

4 - Г

5 - В

6 - Г

7 - А

8 - Д

9 - В

10 - А

Дискуссионные проблемы потенциального вреда применения ингибиторов протонного насоса

Муравьев Ю.В., Бобкова О.Р.

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

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

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 20.03.18

В статье обсуждаются данные о высокой частоте назначения ингибиторов протонного насоса без показаний и о проявлениях потенциального вреда их применения.

Ключевые слова: ингибиторы протонного насоса; вред; ревматоидный артрит; гиперчувствительные реакции.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Бобкова ОР. Дискуссионные проблемы потенциального вреда применения ингибиторов протонного насоса. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):671-674.

POTENTIAL HARMS OF THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS: DEBATABLE PROBLEMS

Muravyev Yu.V., Bobkova O.R.

The paper discusses data on the high frequency of non-indicated use of proton pump inhibitors and on the manifestations of potential harms of their use.

Keywords: proton pump inhibitors; harm; rheumatoid arthritis; hypersensitivity reactions.

For reference: Muravyev YuV, Bobkova OR. Potential harms of the use of proton pump inhibitors: debatable problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):671-674 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-671-674

Согласно Федеральному руководству по использованию лекарственных средств, ингибиторы протонного насоса (ИПН), оказывающие антисекреторное действие за счет подавления активности H^+, K^+ -АТФазы (протонного насоса) париетальных клеток слизистой оболочки желудка, показаны при язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, других заболеваниях сопровождающихся желудочной гиперсекрецией. Перечислены предостережения: «Вероятно, повышают риск возникновения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке *C. difficile*. Могут снижать эффективность клопидогрела при их совместном применении. При длительном применении могут повышать риск развития переломов» [1].

В целом ежегодно выписывается более 113 млн рецептов на сумму более 13 млрд долларов США [2, 3]. Только в США в 2009 г. около 21 млн человек получили не менее одного рецепта на приобретение ИПН, что ставит эти препараты на третье место по объему ежегодных продаж [4]. Особое беспокойство вызывает безрецептурная доступность ИПН, поскольку происходит это без необходимого медицинского наблюдения [2]. Более того, среди стационарных больных в Австралии [5], Ирландии [6], Великобритании [7], Новой Зеландии [8] соответственно 63; 33; 67 и 40% пациентов не имели показаний для назначения ИПН. В ряде стационаров Мичигана (США) 20% госпитализированных больных принимали ИПН,

и 40% пациентов ИПН были назначены в период пребывания их в стационаре (в основном для профилактики). При выписке уже половина больных принимали ИПН (т. е. удвоилось число получавших их при госпитализации) [9], однако у 90% из них не было соответствующих показаний. Анализ случайно отобранных карт стационарных больных РА, госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в августе 2016 г. (дата открытия клиники после текущего ремонта), показал, что мы ненамного отстали, поскольку ИПН в период пребывания в клинике получали 2/3 больных (причем треть из них принимали ИПН в дозе 40 мг/сут), хотя показания для их назначения — язва пилорического отдела желудка — были у одного больного. У остальных пациентов показаний для назначения ИПН не было, и назначение их документально не обосновывалось.

В настоящее время ИПН широко применяются миллионами людей по никогда не тестировавшимся показаниям; ИПН отпускаются без рецепта в ряде стран и в целом воспринимаются как безопасный класс лекарственных препаратов. Нередко они избыточно назначаются, редко отменяются, часто назначаются без показаний в период госпитализации и применяются длительно — также без соответствующих показаний [10–14]. При этом для многих больных польза назначения ИПН не превышает риск [3, 15]. Однако недавние, в большинстве своем ретроспективные и наблюдательные, исследования обнаружили взаимосвязь между применением ИПН и рядом неблагоприятных реакций (НР).

В 2006 г. впервые описана гипомagneзиемия, связанная с применением ИПН более года и проявляющаяся симптомами карпопедального спазма [16]. Дальнейшие работы подтвердили эту взаимосвязь [17]. Дефицит магния может быть причиной различных симптомов, включая потенциально угрожающие жизни осложнения (приступ эпилепсии, нарушения сердечного ритма и вторичный дисбаланс электролитов) [18].

У получающих ИПН >2 лет на 65% повышается риск развития V_{12} -дефицитной анемии по сравнению с не принимающими. Применение 1,5 таблетки и более в сутки также в значительной степени связано с дефицитом витамина V_{12} [отношение шансов (ОШ) 1,95] [19].

ИПН, подавляя продукцию соляной кислоты, способствуют повышению роста бактерий в тонкой кишке, что подтверждено метаанализом 11 исследований, обнаружившим увеличение риска роста бактерий в тонкой кишке среди применявших ИПН по сравнению с не применявшими (ОШ 2,28) [20].

Результаты многочисленных исследований показали нарастание риска переломов костей у применяющих ИПН [21]. Недавно проведенный метаанализ 18 наблюдательных исследований обнаружил, что применение ИПН было связано с 33% увеличением риска переломов костей (ОШ 1,33) [22]. Предполагаемый механизм повышения риска переломов у больных, получающих ИПН, — уменьшение абсорбции кальция, приводящее к уменьшению минеральной плотности костей (МПК) [23]. Наиболее исчерпывающее исследование взаимосвязи между применением ИПН и МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедренной кости в динамике через 5 и 10 лет [24] показало, что МПК мало изменилась, т. е. не остеопороз является причиной переломов у длительно применяющих ИПН. Другим предполагаемым механизмом может быть подавление ИПН активности остеокластов, приводящее к нарушению ремоделирования и структуры костей. Однако еще в одном исследовании показано, что 5-летний прием ИПН не связан с нежелательными изменениями структуры костей [25]. Тем не менее клиницистам следует помнить о возможной связи применения ИПН и риска переломов, хотя Американская гастроэнтерологическая ассоциация не рекомендует оценивать МПК и дополнительно назначать препараты кальция длительно принимающим ИПН [26].

В ряде исследований показана связь между приемом ИПН и развитием инфекции, обусловленной *Clostridium difficile* — видом анаэробных грамположительных бактерий рода клостридий, являющихся главным возбудителем псевдомембранозного колита — распространенной причины диареи, обуславливающей увеличение заболеваемости и смертности [27–31].

Сообщается о взаимосвязи между применением ИПН и развитием как острого повреждения почек (ОПП), так и хронической болезни почек (ХБП). В специально проведенном длительном проспективном исследовании, охватившем 10 842 человека с исходно нормальной функцией почек [32], установлено, что у применявших ИПН по сравнению с не применявшими на 50% увеличивается риск развития ХБП и на 64% — риск ОПП, причем риск также увеличивается при удвоении дозы ИПН. Еще в одном длительном сравнительном исследовании, в котором участвовали 173 321 человек, начавших принимать ИПН, и 20 270 человек, получавших блокаторы H_2 -рецепторов

гистамина [33], показано, что ИПН на 28% повышали риск развития ХБП и на 30% — риск снижения клубочковой фильтрации, удваивая уровень креатинина и риск развития последней стадии почечной недостаточности. При этом наблюдалась четкая взаимосвязь между продолжительностью применения ИПН и худшими исходами. В третьем популяционном исследовании у 2 900 592 человек старше 65 лет, начавших принимать ИПН, в 2,5 раза возрастал риск развития ОПП и в 3 раза — риск возникновения острого интерстициального нефрита [34]. Данные аналогичны результатам недавно проведенного длительного ретроспективного исследования, показавшим, что риск удвоения уровня креатинина в 1,26 раза больше у начавших применение ИПН, нежели у тех, кто получал блокаторы H_2 -рецепторов гистамина [35]. Объясняется это возможным субклиническим острым интерстициальным нефритом, который, будучи нелеченым, прогрессирует до повреждения нефрона. Однако рекомендации по мониторингу длительного лечения ИПН отсутствуют. Тем не менее представляется целесообразным оценивать клубочковую фильтрацию ежегодно, учитывая рекомендации по мониторингованию больных ХБП, получающих нефротоксичные препараты [36].

Недавние наблюдательные исследования показали нарастание риска развития деменции среди получающих ИПН. В двух проспективных исследованиях оценена взаимосвязь между приемом ИПН и риском развития деменции: в одном на 38% увеличился риск деменции и на 44% — болезни Альцгеймера [37], в другом риск развития деменции у регулярно принимавших ИПН увеличился на 44% [38]. Недавно проведенный проспективный анализ женщин среднего и пожилого возраста не обнаружил влияния ИПН на когнитивные функции [39]. Анализ регистра с данными о вновь диагностированных случаях болезни Альцгеймера не обнаружил влияния ИПН на риск развития этой патологии [40]. ИПН повышают синтез и уменьшают деградацию амилоида в головном мозге. Более того, взаимосвязь лечения ИПН и недостаточности витамина V_{12} может способствовать возникновению деменции.

В ряде исследований показана взаимосвязь между применением ИПН и возникновением внебольничной пневмонии [41]. Метаанализ 8 наблюдательных исследований обнаружил, что применение ИПН на 27% увеличивает риск развития внебольничной пневмонии [42].

Недавние наблюдательные исследования обнаружили нарастание риска смерти у лечившихся ИПН [43].

При остром коронарном синдроме ИПН уменьшали эффективность клопидогреля — антитромбоцитарного препарата, применявшегося для уменьшения риска ишемических событий [44]. Имеется несколько теорий, объясняющих, как ИПН повышают риск сердечно-сосудистых событий при остром коронарном синдроме [45–50]. Ведущим является предположение, что ИПН конкурируют с печеночным изоэнзимом, активирующим клопидогрель и зависящим от цитохрома $CYP2C19$ [51]. Однако имеются сообщения об уменьшении лечебного действия аспирина, для которого не требуется активации $CYP2C19$ [52, 53], хотя возможно, что ИПН уменьшают абсорбцию препаратов. Применение ИПН связано с риском развития инфаркта миокарда [54].

ИПН могут индуцировать реакции гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа [55, 56].

Описаны случаи развития подострой кожной красной волчанки, обусловленные назначением ИПН [57–66].

Таким образом, представленные данные о многообразии потенциального вреда ИПН, с одной стороны, и высокой частоте их назначения без показаний — с другой являются основанием как для проведения соответствующих контролируемых клинических исследований, так и для повышения информированности практикующих врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XV. Москва: Эхо; 2014. 1020 с. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*] [Federal Guidelines for the Use of Medicines (Formulary System)]. Vol. XV. Moscow: Ekho; 2014. 1020 p. (In Russ.).
2. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med*. 2011;78(1):39–49. doi: 10.3949/ccjm.77a.10087
3. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):747–8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.64
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm245455.htm>, 2009.
5. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25:333–40. doi: 10.1046/j.1365-2710.2000.00312.x
6. Mat Saad AZ, Collins N, Tordoff J, et al. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract*. 2005;59:31–4. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00298.x
7. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci*. 2001;23:116–7. doi: 10.1023/A:1011278030001
8. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci*. 2006;28:189–93. doi: 10.1007/s11096-006-9028-4
9. Pham CQD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1261–6. doi: 10.1345/aph.1G703
10. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336:2–3. doi: 10.1136/bmj.39406.449456.BE
11. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *QJM*. 2008;101:445–8. doi: 10.1093/qjmed/hcn035
12. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, et al. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1203–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02454.x
13. Strid H, Simren M, Bjornsson ES. Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:570–5. doi: 10.1093/ndt/18.3.570
14. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300:2867–78. doi: 10.1001/jama.2008.892
15. Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med*. 2010;170:749–50. doi: 10.1001/archinternmed.2010.90
16. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1834–6. doi: 10.1056/NEJMc066308
17. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37(7):1237–41. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800
18. Semb S, Helgstrand F, Hjerne F, Bytzer P. Persistent severe hypomagnesemia caused by proton pump inhibitor resolved after laparoscopic fundoplication. *World J Gastroenterol*. 2017;23(37):6907–10. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6907
19. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435–42. doi: 10.1001/jama.2013.280490
20. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483–90. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.011
21. Wang L, Li M, Cao Y, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2017;7(1):5527. doi: 10.1038/s41598-017-05552-1
22. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):339–47. doi: 10.1007/s00198-015-3365-x
23. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005;118(7):778–81. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.007
24. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al; CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1361–9. doi: 10.1038/ajg.2012.200
25. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):95–101. doi: 10.1038/ajg.2016.481
26. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of longterm use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706–15. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
27. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1011–9. doi: 10.1038/ajg.2012.108
28. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology*. 2015;149(4):883–885.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043
29. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001–10. doi: 10.1038/ajg.2012.179
30. Tariq R, Singh S, Gupta A, et al. Association of gastric acid suppression with recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):784–91. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0212

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

31. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, et al. Gastric acid suppression and outcomes in *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(7):636-42. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.021
32. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193
33. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3153-63. doi: 10.1681/ASN.2015121377
34. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a populationbased cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E166-E171. doi: 10.9778/cmajo.20140074
35. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):702-10. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.046
36. International Society of Nephrology. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):5-14. doi: 10.1038/kisup.2012.77
37. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-28. doi: 10.1007/s00406-014-0554-0
38. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
39. Taipale H, Tolppanen AM, Tiitonen M, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease [pub. online ahead of print July 11, 2017]. *Am J Gastroenterol.* doi: 10.1038/ajg.2017.196
40. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One.* 2013;8(3):e58837. doi: 10.1371/journal.pone.0058837
41. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292(16):1955-60. doi: 10.1001/jama.292.16.1955
42. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183(3):310-9. doi: 10.1503/cmaj.092129
43. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735
44. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
45. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44. doi: 10.1001/jama.2009.261
46. Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation.* 2011;123(5):474-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965640
47. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(6):378-86. doi: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005
48. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ.* 2012;345:e4388. doi: 10.1136/bmj.e4388
49. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009;374(9694):989-97. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7
50. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964
51. Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):321-41. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.013
52. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ.* 2011;342:d2690. doi: 10.1136/bmj.d2690
53. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation.* 2012;125(8):978-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912
54. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One.* 2015;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653
55. Otani IM, Banerji A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors: Evaluation and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):17. doi: 10.1007/s11882-016-0595-8
56. Lin CY, Wang CW, Hui CR, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study. *Allergy.* 2018;73(1):221-9. doi: 10.1111/all.13235
57. Correia O, Viana H, Azevedo R, et al. Possible phototoxicity with subsequent progression to discoid lupus following pantoprazole administration. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:455-6. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00857.x
58. Dam C, Bygum A. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:87-9. doi: 10.2340/00015555-0335
59. Bracke A, Nijsten T, Vandermassen J, et al. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: two cases. *Acta Derm Venereol.* 2005;1:1. doi: 10.1080/00015550510026668
60. Panting K, Pinto M, Ellison J. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:733-4. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03105.x
61. Mankia SK, Rytina E, Burrows NP. Omeprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol Wiley.* 2010;35:e1-2. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03125.x
62. Toms-Whittle L, John L, Buckley D. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with omeprazole. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:281-3. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03926.x
63. Wee J, Natkunarajah J, Marsden R. A difficult diagnosis: drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) triggered by omeprazole in a patient with pre-existing idiopathic SCLE. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:445-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04245.x
64. McCourt C, Somerville J, McKenna K. Anti-Ro and anti-La antibody positive subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) induced by lansoprazole. *Eur J Dermatol.* 2010;20:860-1.
65. Almeyad M, Regnier-Roscher E, Carloti A, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. *Dermatology.* 2013;226:119-23. doi: 10.1159/000346694
66. Alcantara-Gonzalez J, Truchuelo-DTez MT, Gonzalez-Garcia C, Jaen Olasolo P. [Esomeprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus]. *Actas Dermosifil.* 2011;102:638-40. doi: 10.1016/j.ad.2010.09.018

Этапы большого пути (к 60-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию профессора Н.Е. Ярыгина)

Шилкина Н.П., Панченко К.И.

ФГБОУ ВО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Ярославль, Россия
150000, Ярославль,
ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl 150000

Контакты: Наталья
Петровна Шилкина;
shilkin39@mail.ru

Contact: Natalia Shilkina;
mshilkin39@mail.ru

Поступила 04.07.18

Для ссылки: Шилкина Н.П., Панченко К.И. Этапы большого пути (К 60-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию профессора Н.Е. Ярыгина). Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):675-678.

STAGES OF A LONG WAY (ON THE OCCASION OF THE 60th ANNIVERSARY OF V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY AND THE 100th ANNIVERSARY OF PROFESSOR N.E. YARYGIN)
Shilkina N.P., Panchenko K.I.

For reference: Shilkina NP, Panchenko KI. Stages of a long way (on the occasion of the 60th anniversary of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and the 100th anniversary of Professor N.E. Yarygin). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):675-678 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2018-675-678

В течение второй половины XX в. и начала XXI в. терапевтические клиники Ярославского государственного медицинского института (с 2014 г. — Ярославский государственный медицинский университет) занимаются изучением клинической картины, патогенеза, морфологии, а также разработкой методов диагностики и лечения ревматических заболеваний. Все эти годы работа проводилась в тесной связи с ведущим учреждением России в области ревматологии — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Становление и развитие ревматологии в научном плане и в практическом здравоохранении в Ярославле и Ярославской области связано с именами профессоров Н.Е. Ярыгина и М.Е. Курмаевой.

100-летие со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Никиты Еремеевича Ярыгина Ярославский государственный медицинский университет торжественно отметил в 2017 г. Кафедре патологической анатомии было присвоено его имя.

На долю Н.Е. Ярыгина выпали все испытания XX в., связанные с революцией, Гражданской войной, коллективизацией, Великой Отечественной войной, его судьба — это путь поколения, дата рождения которого — 1917 г. — совпала с изменением судьбы России.

Н.Е. Ярыгин родился 23 сентября 1917 г. в семье крестьянина в Пензенской области. Медицинское образование получил в Ташкентском медицинском институте, который окончил с отличием в 1941 г. Н.Е. Ярыгин был рекомендован в аспирантуру, но началась Великая Отечественная война и он был направлен в районный центр Вабкент Бухарской области Узбекской ССР главным врачом больницы, где и служил до 1948 г. В трудные военные и послевоенные годы, работая по существу «земским врачом», Никита Еремеевич не прекращал научных исследова-

ний по диагностике и лечению таких заболеваний, как малярия, сибирская язва, сыпной и возвратный тиф.

В 1945 г. Н.Е. Ярыгин работал в составе медицинской экспедиции по ликвидации эпидемической вспышки возвратного тифа в Бухарской области. Научный анализ результатов этой экспедиции Никита Еремеевич обобщил в виде кандидатской диссертации, которую успешно защитил в Ташкентском медицинском институте в 1946 г.

В 1948 г. он был направлен в докторантуру на кафедру патологической анатомии Первого Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова, где под руководством академика А.И. Струкова в 1952 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Патоморфология вегетативной нервной системы при туберкулезе».

С 1952 по 1989 г. Никита Еремеевич заведовал кафедрой патологической анатомии Ярославского медицинского института, затем являлся профессором-консультантом этой кафедры. С 1955 по 1968 г. Н.Е. Ярыгин работал ректором института и внес существенный вклад в развитие материально-технической базы вуза, подготовку собственных научно-педагогических кадров высшей квалификации.

Дважды Н.Е. Ярыгин избирался депутатом Верховного Совета СССР, вел активную административную и общественную работу.

Вместе с сотрудниками кафедры Никита Еремеевич создал один из лучших патологоанатомических музеев России, ныне насчитывающий 2250 макропрепаратов с сохранением естественной окраски органов. В 1968 г. им совместно с В.В. Серовым был издан «Атлас патологической гистологии», который трижды переиздавался. По этому атласу в течение последних десятилетий патологическую анатомию изучают студенты всех медицинских вузов страны.

Работа Никиты Еремеевича получила высокую оценку общественности и государства. За заслуги в области медицинской науки и многолетнюю плодотворную педагогическую и общественную деятельность он награжден орденами Ленина и «Знак Почета», медалями, Почетной грамотой Верховного совета РСФСР. За научные труды Никите Еремеевичу присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР».

Н.Е. Ярыгин, коллега и личный друг академика В.А. Насоновой, является основоположником учения о патоморфологии васкулитов в нашей стране. Трудность их диагностики заключается прежде всего в необходимости верифицирования диагноза с использованием гистологических методов исследования. По предложению В.А. Насоновой, академик Е.М. Тареев «благословил» на выполнение докторской диссертации Р.Н. Потехину, а ярославские ревматологи активно подключились к комплексным исследованиям системных васкулитов.

Р.Н. Потехина родилась в крестьянской семье в Костромской области. В 1940 г. Раиса Николаевна начала учебу в Ленинградском медицинском институте. Во время блокады Ленинграда она работала медицинской сестрой в эвакогоспитале. Вывезенная по Дороге жизни, она продолжила учебу в Пермском медицинском институте, с 1944 г. — в Ярославском медицинском институте. С тех пор вся творческая и врачебная деятельность Раисы Николаевны связана с Ярославским медицинским институтом,

где она прошла путь от ординатора до заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней (1970–1981).

В 1972 г. Р.Н. Потехина защитила докторскую диссертацию на тему «Материалы к клинике и диагностике узелкового периартериита, гранулематоза Вегенера и облитерирующего тромбангиита» под руководством профессоров М.Е. Курмаевой и Н.Е. Ярыгина. Защита проходила в Донецке, куда выехала солидная «группа поддержки» из Института ревматизма МЗ РСФСР (в настоящее время ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой): В.А. Насонова, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова, А.И. Сперанский.

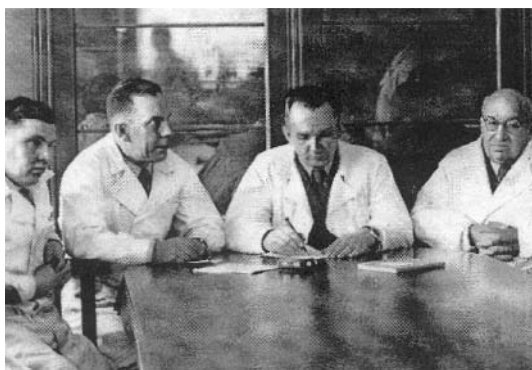
В 1964 г. Н.Е. Ярыгиным была выпущена монография «Гранулематоз Вегенера» (в соавторстве с Р.Н. Потехиной и Т.М. Голиковой), в 1970 г. — монография «Узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, сочетанные формы системных васкулитов» (в соавторстве с К.А. Горнак), в 1980 г. — монография «Системные аллергические васкулиты» (в соавторстве с В.А. Насоновой и Р.Н. Потехиной).

В 1975 г. Н.Е. Ярыгин предложил классификацию аллергических васкулитов с подразделением их на острые (подострые) непрогрессирующие с обратимыми иммунными нарушениями и хронические прогрессирующие васкулиты. Были изучены основные патогенетические звенья развития первичных и вторичных васкулитов. Современные теории патогенеза системных васкулитов, открытие маркеров васкулитных синдромов, опубликование классификационных критериев привели к созданию новых современных классификаций системных васкулитов, но при этом основополагающими работами следует считать труды профессора Н.Е. Ярыгина, чьи идеи используются до настоящего времени.

В монографиях и других публикациях профессора Н.Е. Ярыгина представлена клинико-анатомическая характеристика 10 нозологических форм системных васкулитов, приводятся сведения по их этиологии и патогенезу, даются рекомендации по подходам к корригирующей терапии, проведена расшифровка клинических, патологоанатомических, иммунологических и иммуноморфологических проявлений патоморфоза узелкового периартериита, гранулематоза



Академик В.А. Насонова
(1923–2011)



Москва, I MMI, 1951 г. Академик А.И. Абрикосов, профессор А.И. Струков, доцент А.Н. Федоров, доктор Н.Е. Ярыгин (слева направо)



Профессор Н.Е. Ярыгин
(1917–2004)



Москва, 1983 г. В.А. Насонова в Президиуме
X Европейского конгресса ревматологов



Ярославль, конференция по васкулитам,
1995 г. Н.Е. Ярыгин (Ярославль), Н.Г. Гусева
(Москва)

Вегенера, облитерирующего тромбангиита и клинко-анатомическое обоснование возможного развития сочетанных форм гиперергического поражения сосудов. Ему же принадлежит классификация морфологических изменений микрососудов системы гемомикроциркуляции, включающая физиологические, патологические и адаптационные преобразования терминальных отделов сосудистого русла.

Под руководством Никиты Еремеевича Ярыгина выполнено 8 докторских и 32 кандидатские диссертации, в том числе по проблемам ревматологии — три докторские и четыре кандидатские диссертации.

Сокурсница Никиты Еремеевича, Надежда Ивановна Нагибина, стала его женой и верным помощником, в семье была создана атмосфера культа науки. Надежда Ивановна Ярыгина была практическим врачом. Два сына и дочь пошли по стопам родителей, стали профессорами, докторами медицинских наук. Академик РАМН профессор В.Н. Ярыгин в течение многих лет был ректором Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Профессор К.Н. Ярыгин избран академиком РАН. Дочь Никиты Еремеевича, профессор Т.Н. Николаева, возглавляет кафедру педиатрии в Ярославском государственном медицинском университете, ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». Внуки и правнучка Никиты Еремеевича продолжают служить медицине.

В 1997 г. ученый совет избрал Н.Е. Ярыгина почетным профессором Ярославской государственной медицинской академии под номером 001.

Работы Н.Е. Ярыгина по изучению интегративных систем организма способствуют дальнейшему развитию морфологических и клинических исследований нервной системы, микроциркуляции, сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани с широким выходом научных изысканий в практическую медицину.

В 2004 г. Н.Е. Ярыгин ушел из жизни, оставив научную школу учеников и последователей. К 80-летию и 85-летию Н.Е. Ярыгина выпущены юбилейные сборники работ его учеников.

Исключительно честный в науке, фантастически трудоспособный и талантливый ученый Н.Е. Ярыгин до настоящего времени служит примером бескорыстного служения Ее Величеству Науке.

Создание ревматологической службы в Ярославле и Ярославской области связано с именем профессора М.Е. Курмаевой, ученицы академика А.И. Нестерова. С 1959 г. М.Е. Курмаева жила и работала в Ярославле, под ее руководством были защищены три докторские и 17 кандидатских диссертаций по ревматологии.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра патологической анатомии, кафедра микробиологии с курсом иммунологии и аллергологии, кафедра нервных болезней и другие кафедры Ярославского государственного медицинского университета продолжают научную тематику своих учителей — профессоров Н.Е. Ярыгина и Р.Н. Потехиной — по проблеме «Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты». По данной тематике защищены 9 докторских и 46 кандидатских диссертаций.

Все работы проходили апробацию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, соискатели всегда получали поддержку, строгие, но справедливые замечания, дружеские советы. Академик В.А. Насонова лично курировала научные исследования ярославских ревматологов. В далеком 1954 г. кандидатская диссертация В.А. Насоновой была посвящена клинической характеристике геморрагического васку-



Ярославль, конференция по васкулитам, 1980 г.
Е.Н. Дормидонтов, В.А. Насонова, М.Е. Курмаева



Профессор Р.Н. Потехина
(1922–1981)



Донецк, 1972 г. Защита докторской диссертации Р.Н. Потехиной.
Слева направо: А.И. Сперанский, В.А. Насонова, В.В. Синяченко, М.Е. Курмаева, М.М. Иванова, Р.Н. Потехина, Н.Г. Гусева



Ярославль, конференция по васкулитам, 1993 г. В центре:
Г.С. Козлов (Ярославль), Н.Н. Грицман (Москва), Е.Н. Дормидонтов (Ярославль), В.В. Багирова (Оренбург), Н.Г. Гусева (Москва)

лита, затем продолжалось изучение других форм васкулитов. Когда в 70-е годы шли острые дискуссии о нозологической принадлежности системных васкулитов, В.А. Насонова самоотверженно встала на их защиту, доказав, что по общности патогенетических звеньев, иммунным нарушениям и эффекту от иммуносупрессивной терапии эти заболевания относятся к классу ревматических болезней. Время подтвердило ее правоту, и по МКБ-10 они были отнесены к классу XIII, M30–M36.

В 1990 г. Американская коллегия ревматологов (ACR) опубликовала классификационные критерии 7 форм системных васкулитов, а в 1993 г. международная согласительная конференция в Chapel Hill (США) разработала номенклатуру 10 форм системных васкулитов. По инициативе и под руководством В.А. Насоновой проводились обсуждения и внедрение этих материалов в клиническую практику. Была предложена отечественная клиническая классификация системных васкулитов, начата разработка их российских критериев, обсуждены вопросы терминологии и Международная классификация болезней ВОЗ 10-го пересмотра (класс XIII, M30–M36). Эти вопросы рассматривались на симпозиумах в Ярославле (1993, 1995), на конференциях в Институте ревматологии РАМН (1994, 1997).

Под председательством В.А. Насоновой на этих конференциях состоялись круглые столы с участием ведущих ревматологов, включая учеников академика Е.М. Тареева, его преемника академика Н.А. Мухина и профессора Е.Н. Семенкову, автора фундаментальных работ и монографии о системных васкулитах. Было принято решение об адаптации отечественных терминов, номенклатуры и классификации к международным стандартам. По аналогии с методами, которые использовала ACR, ведущие отечественные специалисты заполняли специально составленные анкеты для балльной оценки признаков системных васкулитов. Был создан банк данных, который позволил провести корреляционный, дискриминантный, кластерный и факторный анализ для отбора классификационных критериев васкулита и ранжирования активности процесса. Разработаны формулировки клинического диагноза при каждой нозологической форме васкулита. Внедрение новых иммунологических методов позволило выделить АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) -ассоциированные васкулиты и антифосфолипидный синдром. Выбор терапии проводился в зависимости от шкалы активности системных васкулитов. Под руководством Валентины Александровны сотрудники Института ревматологии и ярославские ученые активно изучали васкулит при ревматоидном артрите.

Совместно в клиническую практику стали активно внедряться такие методы исследования больных, как определение состояния иммунной системы, изучение маркеров поражения сосудистой стенки и активности процесса, состояния функциональной активности нейтрофилов, цитохимические методы, исследование системы гемостаза, реологические, биохимические и радиоиммунные методы, исследование системы микроциркуляции, морфологические, электронно-микроскопические методы, инструментальные методы исследования сосудов, неврологические методы. Именно благодаря В.А. Насоновой в России началось использование экспериментальной модели васкулита на новозеландских мышах NZB, NZW и NZB/NZW-F1, что с непосредственной помощью Г.Н. Плесковской стало возможным и в Ярославле.

Специальное направление в изучении проблемы васкулитов касалось принципов патогенетического лечения с использованием методов интенсивной терапии, и в частности — пульс-терапии. Разработаны принципы быстрого подавления иммунного ответа в дебюте заболевания (индукция ремиссии) и длительной поддерживающей терапии.

В.А. Насонова курировала разработку вопросов диспансерного наблюдения, социальной реабилитации и экспертизы трудоспособности этого контингента больных.

Значительную помощь ярославцы получали от заместителя директора института по научной работе — профессора А.И. Сперанского, который лично помогал наладить постановку некоторых иммунных тестов. Исследования системы микроциркуляции и проведение научных конференций осуществлялось в тесном содружестве с профессором Н.Г. Гусевой. Функциональные аспекты диагностики курировала профессор Э.С. Мач. Изучение антифосфолипидного синдрома началось под руководством профессора З.С. Алекберовой. Внедрением метода гемосорбции и пульс-терапии в клиническую практику ярославские ревматологи обязаны профессору С.К. Соловьеву.

Тесные научные связи были и с другими руководителями отделов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — профессором Л.И. Беневоленской, профессором Р.М. Балабановой, а также руководителем оргметодотдела к.м.н. О.М. Фоломеевой. В последующие годы многолетние научные и дружеские отношения связывали ярославских ревматологов и с директором института академиком РАН Е.Л. Насоновым.

Память в наших сердцах оставила и профессор Э.Р. Агабабова, руководитель отдела и председатель диссертационного совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В 1980 г. в Ярославском медицинском институте был открыт диссертационный совет по защите кандидатских, а в 1990 г. — и докторских диссертаций по специальности 14.00.39 — «ревматология», который функционировал до 2015 г.

Ярославские морфологи работали с тесным контактом с профессором Н.Н. Грицман, а затем с профессором С.Г. Раденска-Лоповок, докторская диссертация которой была посвящена системным васкулитам.

Глубокое уважение и благодарность вызывает деятельность многолетнего директора Института ревматологии академика В.А. Насоновой, что было наглядно продемонстрировано ревматологами нашей страны, а также представителями ближнего и дальнего зарубежья.

К сожалению, Валентины Александровны уже нет с нами, но ее вклад в развитие отечественной ревматологии неоценим и заслуживает искреннего уважения и благодарности. Клиницист широкого профиля, эрудит, прекрасный лектор, организатор здравоохранения, воспитатель молодых кадров — качества, которые позволили бывшему старшему лаборанту из академической группы академика АМН СССР Евгения Михайловича Тареева стать президентом EULAR (1979–1981) и директором института, который сейчас носит ее имя.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой всегда осуществлял координацию, комплексирование и руководство научными исследованиями и внедрение их в практику, что позволило отечественной ревматологии занять достойное место в мире.

Ярославские ревматологи прошли с Институтом ревматологии путь от «Петровки» до «Каширки», и будем надеяться, что наши ученики продолжают эти традиции.

Резолюция совещания экспертов, посвященного обсуждению потенциала применения ингибитора интерлейкина 1 β (канакинумаба) в Российской Федерации

Для ссылки: Резолюция совещания экспертов, посвященного обсуждению потенциала применения ингибитора интерлейкина 1 β (канакинумаба) в Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):679–680.

RESOLUTION OF THE EXPERT MEETING ON DISCUSSION OF THE POTENTIAL OF USING AN INTERLEUKIN-1 β INHIBITOR (CANAKINUMAB) IN THE RUSSIAN FEDERATION

For reference: Resolution of the Expert Meeting on Discussion of the Potential of Using an Interleukin-1 β Inhibitor (canakinumab) in the Russian Federation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):679–680 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2018-679-680

3 июля 2018 г. в Москве состоялось совещание экспертов под председательством главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России, президента Ассоциации ревматологов России, академика РАН, научного руководителя

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессора, д.м.н. Е.Л. Насонова, посвященное обсуждению потенциала применения ингибитора ИЛ1 β (канакинумаба) в России.

Состав участников совещания экспертов

Лила Александр Михайлович — д.м.н., профессор, врио директора НИИР им. В.А. Насоновой
Гордеев Андрей Викторович — д.м.н., профессор, зав лабораторией ранних артритов НИИР им. В.А. Насоновой
Елисеев Максим Сергеевич — к.м.н., зав лабораторией микрокристаллических артритов НИИР им. В.А. Насоновой
Зырянов Сергей Кенсаринович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН
Колбин А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Моисеев Сергей Валентинович — д.м.н., директор клиники им. Е.М. Тареева, зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Муравьев Юрий Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов НИИР им. В.А. Насоновой
Никишина Ирина Петровна — к.м.н., зав. лабораторией ревматических заболеваний детского возраста НИИР им. В.А. Насоновой
Обухова Ольга Валерьевна — к.п.н., зав. отделением экономики и ресурсного обеспечения здравоохранения ЦНИИОИЗ Минздрава России
Рамеев Вилен Вильевич — к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Салугина Светлана Олеговна — д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИР им. В.А. Насоновой

На заседании совещания экспертов по ревматологии были рассмотрены следующие вопросы:

1. Актуальность проблемы аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), включая болезнь Стилла взрослых (БСВ), и необходимость изучения БСВ в Российской Федерации.
2. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения канакинумаба для лечения пациентов с редкими АВЗ.
3. Доступность эффективных инновационных методов лечения пациентов с редкими АВЗ в рамках системы здравоохранения в Российской Федерации.
4. Пути обеспечения пациентов препаратами из группы моноклональных антител к интерлейкину 1 β (ИЛ1 β) канакинумабу в Российской Федерации.

Болезнь Стилла взрослых (adult onset Still's disease) — АВЗ неизвестной этиологии, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом, кожной сыпью и тяжелым системным воспалением внутренних органов. БСВ является редким системным заболеванием, распространенность которого составляет от 1 до 34 случаев на 1 млн населения. Болезнь Стилла, развивающаяся в детском возрасте (до 16 лет), считают системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

Общепринятые классификационные критерии БСВ были предложены М. Yamaguchi и соавт. и В. Fautrel и соавт. Специфические диагностические критерии заболевания не разработаны, поэтому диагноз устанавливают методом исключения. Часто БСВ может скрываться под диагнозом «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ). Среди неинфекционных воспалительных заболеваний в качестве одной причин ЛНГ стали чаще (20–56%) диагностировать БСВ.

Лечение БСВ остается эмпирическим. Нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны, поэтому их применение оправдано только во время диагностического обследования. Основой лечения остаются глюкокортикоиды. В целом они эффективны примерно у 2/3 пациентов с БСВ. В последние годы у пациентов с БСВ, не отвечающих на глюкокортикоиды и метотрексат, при развитии тяжелых осложнений или формировании стероидозависимости применяют различные генно-инженерные биологические препараты, прежде всего моноклональные антитела к ИЛ1 и ИЛ6, а также фактору некроза опухоли α .

Канакинумаб (Иларис®) — единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат из группы ингибиторов ИЛ1. Это человеческие моноклональные IgG1-антитела к ИЛ1 β , которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. Канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (21–28 дней), что позволяет вводить его подкожно один раз в 4–8 нед. Эффективность канакинумаба в лечении системного ЮИА установлена в двух рандомизированных клинических исследованиях, в которых принимали участие российские ревматологи, где 84% больных ответили на лечение к 15-му дню терапии, а к концу исследования у 31% была достигнута ремиссия заболевания. Почти у половины пациентов была снижена доза глюкокортикоидов в среднем с 0,34 до 0,05 мг/кг, а у трети — они были полностью отменены. К концу наблюдения ремиссия заболевания была отмечена у 62% больных группы канакинумаба и 34% пациентов группы плацебо.

В настоящее время накоплен российский опыт применения канакинумаба (Иларис®) при системном ЮИА, криопирин-ассоциированных синдромах (КАПС) у детей, подагре (у взрослых), а также при БСВ (один случай).

Доступность инновационных методов лечения, несмотря на их наличие в различных перечнях и формулярах, остается проблематичной. Так, например, системный ЮИА внесен в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности постановлением Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 №403 (редакция от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». Согласно ст. 83 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» от 20 ноября 2011 г. №323-ФЗ (в редакции Федерального закона от 26.04.2016 №112-ФЗ), обеспечение граждан зарегистрированными в установленном порядке на территории Российской Федерации лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или его инвалидности, осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации.

В ходе фармакоэкономических исследований, проведенных в России, было установлено, что применение кана-

кинумаба (Иларис®) приводит к снижению прямых медицинских затрат на оказание амбулаторно-поликлинической помощи, госпитализаций, а также затрат на лечение возникающих осложнений в сравнении с симптоматической терапией пациентов.

Полученные результаты анализа «Затраты — эффективность» демонстрируют, что при системном ЮИА стоимость одной единицы эффективности по критерию ACR pedi 90 для канакинумаба на 20% дешевле по сравнению с другими методами лечения у определенной категории пациентов.

Результаты отечественного клинико-экономического исследования использования канакинумаба у больных с КАПС в сравнении с симптоматической терапией продемонстрировали снижение прямых медицинских затрат, связанных с оказанием амбулаторно-поликлинической помощи, на 22%, с госпитализацией — на 67%, а также затрат на лечение возникающих осложнений.

В связи с вышеизложенным применение канакинумаба (Иларис®) для лечения наследственных АВЗ и БСВ является экономически обоснованным.

Включение канакинумаба (Иларис®) в «Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан» будет способствовать повышению доступности лекарственной терапии для пациентов, страдающих АВЗ и БСВ, а также повысит уровень предсказуемости расходов на лекарственное обеспечение пациентов.

На основании изученных материалов и последовавшей дискуссии участники совещания экспертов рекомендуют:

- Рассмотреть возможность подготовки и издания российских клинических рекомендаций по лечению пациентов с наследственными АВЗ (включая КАПС), в также БСВ.
- Принять во внимание доказательную базу, а также накопленный практический опыт применения препарата канакинумаб (Иларис®) в Российской Федерации и рекомендовать в качестве первой линии ГИБП для лечения КАПС и БСВ.
- Продолжить изучение темы АВЗ и болезни Стилла в детском и взрослом возрасте в ходе научной и практической деятельности. Для дальнейшего развития данного направления в Российской Федерации необходима актуализация проблемы болезни Стилла у взрослых и детей и АВЗ среди широкого круга специалистов.
- Поддерживать заявку, поданную в Минздрав России, о включении канакинумаба в «Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан», стандарты оказания медицинской помощи при АВЗ и БСВ.
- Рекомендовать комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, включить канакинумаб в «Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан».