

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2018; 56(6)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Иностранные члены редколлегии:

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

EDITORIAL BOARD:

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

Foreign members of the Editorial Board:

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



Фото на обложке:
Старовойтова М.Н.,
Десинова О.В.
«Терапия дигитальных
язв у больных системной
склеродермией».
ДЯ у пациента с ССД

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- Е.И. Алексеева, Москва, Россия
- В.В. Бадюкин, Москва, Россия
- А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
- И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
- А.Е. Каратеев, Москва, Россия
- В.Н. Коваленко, Киев, Украина
- В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
- Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
- А.М. Лила, Москва, Россия
- Г.В. Лукина, Москва, Россия
- В.И. Макарова, Архангельск, Россия
- Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
- Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
- В.П. Павлов, Москва, Россия
- С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
- А.П. Ребров, Саратов, Россия
- Я.А. Сигидин, Москва, Россия
- Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
- В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
- Т.М. Черных, Воронеж, Россия
- Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
- С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

- E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
- V.V. Badokin, Moscow, Russia
- A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
- I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
- A.E. Karateev, Moscow, Russia
- V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
- V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
- N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
- A.M. Lila, Moscow, Russia
- G.V. Lukina, Moscow, Russia
- V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
- L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
- E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
- V.P. Pavlov, Moscow, Russia
- S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia
- A.P. Rebrov, Saratov, Russia
- Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
- N.F. Soroka, Minsk, Belarus
- V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
- T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
- N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
- S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-2910 доб. 1022
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(6):681–808

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписано в печать 27.12.2018

Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

- Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии 685
Лиля А.М., Насонов Е.Л., Кортаева Т.В.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом 692
Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.
- Адипоцитокины при раннем ревматоидном артрите: взаимосвязь с про- и противовоспалительными маркерами 697
Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н.
- Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике 703
Кусевич Д.А., Авдеева А.С., Рыбакова В.В., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л.
- Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии 709
Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Овсянникова О.Б.
- Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике 716
Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.
- Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита 722
Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г.
- Эффективность лекарственной терапии коксита у больных анкилозирующим спондилитом по данным 12-месячного проспективного наблюдения 727
Петров А.В., Белоглазов В.А., Шевнина Я.О., Петров А.А.
- Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина 6 731
Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Алексанкин А.П., Мартынова А.В., Насонов Е.Л.
- Применение многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» 739
Логинова Е.Ю., Кортаева Т.В., Колтакова А.Д.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 746
Владимиров С.А., Елисеев М.С.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Ангиотензины и ревматоидный артрит 753
Савушкина Н.М., Галушко Е.А., Демидова Н.В., Гордеев А.В.

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой 760
Чикина М.Н.

ОБЗОРЫ

- Болезнь Бехчета: поражение кишечника 767
Голова Р.Г., Алекберова З.С.
- Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией 777
Старовойтова М.Н., Десинова О.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Клинический случай ранней успешной диагностики и лечения рецидивирующего полихондрита 782
Сухих Е.Н., Симонова О.В.
- Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке 785
Воробьева Л.Д., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Белоусова Т.А., Лопатина Н.Е., Сажина Е.Г., Серикова Г.В.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями 791
Храмов А.Э., Макаров М.А., Макаров С.А., Амирджанова В.Н., Рыбников А.В., Павлов В.П., Аскеров А.А.
- Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава 797
Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э.

ДИСКУССИЯ

- Дискуссионные проблемы классификационных критериев ревматоидного артрита 805
Муравьев Ю.В., Мисюк А.С.

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies** 685
Lila A.M., Nasonov E.L., Korotaeva T.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis** 692
Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
- Adipocytokines in early rheumatoid arthritis: relationship to pro- and anti-inflammatory markers** 697
Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Gorbunova Yu.N.
- Clinical efficacy of the rituximab biosimilar Acellbia® 600 mg in patients with active rheumatoid arthritis in clinical practice** 703
Kusevich D.A., Avdeeva A.S., Rybakova V.V., Chichasova N.V., Nasonov E.L.
- Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis** 709
Garzanova L.A., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.
- Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice** 716
Agafonova E.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.F.
- New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis** 722
Kubanov A.A., Karamova A.E., Artamonova O.G.
- Efficiency of drug therapy for coxitis in patients with ankylosing spondylitis according to the data of a 12-month prospective follow-up** 727
Petrov A.V., Beloglazov V.A., Shevnina Ya.O., Petrov A.A.
- B-lymphocyte subpopulations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of an interleukin-6 receptor inhibitor on them** 731
Gerasimova E.V., Popkova T.V., Aleksankin A.P., Martynova A.V., Nasonov E.L.
- Use of a multidimensional RAPID3 questionnaire to assess the achievement of remission and minimal disease activity in patients with early psoriatic arthritis treated according to Treat-to-target strategy** 739
Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Koltakova A.D.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease** 746
Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Angiotensins and rheumatoid arthritis** 753
Savushkina N.M., Galushko E.A., Demidova N.V., Gordeev A.V.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout** 760
Chikina M.N.

REVIEWS

- Behcet's disease: intestinal damage** 767
Goloeva R.G., Alekberova Z.S.
- Therapy for digital ulcers in patients with systemic sclerosis** 777
Starovoitova M.N., Desinova O.V.

CLINICAL OBSERVATIONS

- A clinical case of early successful diagnosis and treatment of relapsing polychondritis** 782
Sukhikh E.N., Simonova O.V.
- Toxic epidermal necrolysis as a variant of severe skin lesions in systemic lupus erythematosus** 785
Vorobyeva L.D., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Belousova T.A., Lopatina N.E., Sazhina E.G., Serikova G.V.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Intraoperative periprosthetic fractures during total hip arthroplasty in patients with rheumatic diseases** 791
Khramov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A., Amirdzhanova V.N., Rybnikov A.V., Pavlov V.P., Askerov A.A.
- The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty** 797
Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Khramov A.E.

DISCUSSION

- Rheumatoid arthritis classification criteria: debatable problems** 805
Muravyev Yu.V., Misiyuk A.S.

Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии*

Лила А.М.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Коротаева Т.В.¹

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

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

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

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

Контакты: Александр Михайлович Лила; amlila@mail.ru

Contact: Aleksandr Lila; amlila@mail.ru

Поступила 30.10.18

Рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе псориатического артрита (ПсА). Указано, что в настоящее время ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованное заболевание, в основе которого лежит активация клеточного иммунитета с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ12/23, ИЛ17. Представлены основные принципы диагностики и клинических проявлений заболевания, отмечено значение скринирующих опросников, использование которых позволяет специалистам осуществлять раннюю диагностику ПсА путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, позвоночника и энтезисов.

Указано, что основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Охарактеризованы основные группы используемых лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы ФНО α , ИЛ12/23 и ИЛ17). Рассмотрены основные принципы ведения больных согласно стратегии «Лечение до достижения цели» (Т2Т); отмечено, что строгий контроль за активностью болезни и результатами лечения обеспечивает подавление всех основных клинических проявлений ПсА.

Представлены основные принципы создания и дальнейшего развития «Общероссийского регистра больных ПсА», который позволит оптимизировать принятие управленческих решений по оказанию высокотехнологической медицинской помощи и лекарственному обеспечению данного контингента пациентов.

Ключевые слова: псориатический артрит; энтезит; дактилит; цитокины; стратегия «Лечение до достижения цели» (Т2Т); регистр пациентов.

Для ссылки: Лила АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685–691.

PSORIATIC ARTHRITIS: PATHOGENETIC FEATURES AND INNOVATIVE THERAPIES

Lila A.M.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Korotaeva T.V.¹

The paper considers the modern concepts of the etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA). The latter is currently indicated as a T-cell-mediated disease that is based on the activation of cellular immunity, followed by the hyperproduction and imbalance of key pro- and anti-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12/23, and IL-17. The paper presents the basic principles of diagnosis and clinical manifestations of the disease and notes the importance of screening questionnaires, the use of which allows specialists to diagnose PsA early, by actively identifying articular complaints, the characteristic clinical and radiological signs of damage to the joint, spine, and entheses.

It is pointed out that the key target of pharmacotherapy for PsA is to achieve remission or minimal activity of the main clinical manifestations of the disease, to slow down or prevent its radiographic progression, to increase the length and quality of life in patients, and to reduce the risk of comorbidities. The authors characterize the major groups of used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, and biological drugs (inhibitors of TNF- α , IL-12/23, and IL-17). The key Treat-to-target principles of patient management are considered; it is noted that strict control over disease activity and treatment results provides suppression of all major clinical manifestations of PsA.

The paper also shows the basic principles of the creation and further development of the All-Russian Registry of PsA patients, which makes it possible to optimize management decision-making on the provision of high-tech medical care and drugs for this cohort of patients.

Keywords: psoriatic arthritis; enthesitis; dactylitis; cytokines; Treat-to-target (T2T) strategy; patient registry.

For reference: Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):685–691 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое ассоциируется с кожным псориазом. ПсА характеризуется разнообразной клинической картиной, в которой, главным образом, лидирует пораже-

ние периферических суставов (артрит, дактилит), нередко в сочетании с воспалением энтезисов (энтезит) и структур аксиального скелета (спондилит, сакроилиит). Часто начавшись с поражения ограниченного числа суставов, ПсА прогрессирует в полиартрит с постепенным развитием деструкции суставов, в том числе и на ранней стадии, что приводит к функциональным нарушениям у па-

*Представленный материал доложен на заседании Отделения медицинских наук РАН 25 октября 2018 г.

циентов. В корректирующем хирургическом лечении суставов нуждаются 20% пациентов с ПсА. При этом повышение СОЭ, женский пол и наличие структурных повреждений суставов по данным рентгенографии относят к факторам риска проведения такого вида лечения в перспективе [1, 2].

ПсА диагностируется у 6–48% больных псориазом. Такой разброс данных отражает в первую очередь проблему недостаточной диагностики заболевания среди больных псориазом, особенно на ранней стадии, а также использование разных кодов статистического учета в практике ревматолога и дерматовенеролога. По оценкам разных исследователей, частота невыявленного ПсА среди больных псориазом колеблется от 15 до 47% [3–6]. В последнее время удалось выделить предикторы развития ПсА у больных псориазом: повышение индекса массы тела у лиц молодого возраста, псориаз ногтей, депрессия, физическая травма, энтезиты, артралгии. Есть мнение, что их своевременное выявление в реальной практике позволит улучшить диагностику заболевания [4, 7–9]. Вопросы ранней диагностики имеют принципиальное значение для пациентов с ПсА, так как в комплексе с ранней терапией это повышает шансы на улучшение клинических и функциональных исходов заболевания [10].

По данным метаанализа, ПсА регистрируется в диапазоне от 0,1 до 23,1 случая на 100 тыс. населения (в среднем 6,4 на 100 тыс.) [11]. В Российской Федерации в 2013 г. общая заболеваемость ПсА среди взрослого и детского населения достигала 12,4 на 100 тыс., а показатель впервые выявленных случаев составил 2,0 на 100 тыс. Между тем очевидно, что реальная распространенность заболевания существенно выше. Так, по данным статистического учета, в госпитальной когорте больных с тяжелыми формами псориаза, в которой было проанализировано 890 пациентов, ПсА регистрируется в 34% случаев [12].

Установлено, что ПсА сопровождается значительными функциональными нарушениями в различных структурах костно-суставного аппарата, снижением качества жизни больных, а также их трудоспособности, причем показано, что это напрямую связано с активностью заболевания [13, 14]. Кроме того, при ПсА отмечен повышенный риск развития серьезных сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), заболевания глаз, депрессии, злокачественные лимфомы, неалкогольное поражение печени [12, 15–20]. Отмечено общее снижение продолжительности жизни, в первую очередь у пациентов с тяжелым псориазом и в меньшей степени – с ПсА [20].

Этиология ПсА неизвестна, первичная профилактика до настоящего времени не разработана. Развитие заболевания связывают с нарушением сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими механизмами и факторами внешней среды. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию как псориаза, так и ПсА: так, более 40% больных имеют родственников первой степени родства, страдающих этими заболеваниями. К внешним этиологическим факторам относят травмы, инфекции, нервные и физические перегрузки [21]. С учетом того что при ПсА и псориазе выявляется субклиническое воспаление в кишечнике, в последнее время активно обсуждается роль кишечного дис-

биоза как модулятора иммунорегуляторного процесса при этих заболеваниях [22–24].

Псориаз и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, ИЛ12/23, ИЛ17, хемокинов и др. Предполагается, что при ПсА доминирующую роль в цитокиновых сетях играют ФНО α , ИЛ17 и ИЛ23/Th17-путь [22, 25]. ФНО α участвует в ремоделировании костной ткани при ПсА, индуцирует выработку RANKL и, как следствие, остеокластогенез [26]. ИЛ17 представляет собой семейство из 6 цитокинов с разнообразными функциями. Так, ИЛ17A и ИЛ17F обладают выраженным провоспалительным действием. Их связывание рецептором индуцирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая ИЛ6, ИЛ8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Все это способствует развитию местной воспалительной реакции, активации гранулоцитов и привлечению в очаг лейкоцитов, в особенности нейтрофилов и моноцитов [27]. ИЛ17 влияет на метаболизм костной ткани, участвуя как в ее разрушении, так и в формировании [28]. Важнейшую роль в патогенезе ПсА играет ИЛ23, который экспрессируется в том числе в энтезисах, опосредует остеокластогенез и резорбцию костной ткани [29]. Этот цитокин является основным медиатором, регулирующим дифференцировку и созревание Th17-лимфоцитов. ИЛ15, действуя в синергии с ИЛ23, стимулирует продукцию ФНО α и ИЛ17 синовиальными макрофагами, индуцирует активацию моноцитов, тучных клеток и нейтрофилов, привлекает Т-клетки памяти в синовиальную ткань. Сообщают об увеличении уровня этого цитокина в синовиальной жидкости при развитии лимфоидного неогенеза в синовиальной ткани у больных ПсА [30]. В патогенезе ПсА участвуют и «классические» провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины – ИЛ2 и ИЛ6 [31].

В качестве важнейшего звена патогенеза ПсА в настоящее время рассматривается неоангиогенез, проявлением которого служат морфологические изменения сосудистого русла в виде образования сосудов, их незрелости [32, 33]. При ПсА в синовиальной мембране этот процесс опосредуется такими ангиогенными факторами, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ангиопоэтины 1 и 2 (ИЛ8), матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9). Полагают, что продукция ангиогенных факторов в синовиальной ткани является ответом на гипоксию и повышенный уровень провоспалительных цитокинов [33].

При ПсА наблюдается активация процессов формирования костной ткани остеобластами (остеопролиферация, синдесмофиты, анкилозы) и ее резорбция остеокластами (эрозивное, остеолитическое, снижение минеральной плотности кости) [34].

ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто, однако псориазический спондилит наблюдается в основном у мужчин. У большинства (около 70%) пациентов псориаз развивается раньше поражения суставов, у 20% – одновременно с ним и у 15–20% – опережает первые клинические проявления псориаза [34–38].

К основным клиническим симптомам ПсА относят периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит. Связи между тяжестью псориаза и ПсА не установлено; вместе с тем в ряде исследований представлены данные, что ПсА чаще развивается у пациентов с более распространенным псориазом [39–43].

Дактилит – типичный признак ПсА, в 30% случаев наблюдается на ранних стадиях заболевания, возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Дактилит является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития эрозий суставных поверхностей и серьезных функциональных нарушений кистей и стоп [42–44].

Энтезит – воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезисе), выявляется у 50–60% пациентов. Энтезит возникает в результате комбинации нескольких факторов: биомеханический стресс, дисбиоз кишечника, наличие HLA-B27 антигена, что приводит к взаимоактивации врожденного и приобретенного иммунитета и к синтезу большого количества разнообразных цитокинов, в первую очередь ФНО α , ИЛ17 и ИЛ12/23. Воспаление энтезисов часто является первым симптомом заболевания. Нередко бессимптомные энтезиты различной локализации обнаруживают у больных псориазом за несколько лет до возникновения клинически манифестного артрита. В настоящее время поражение ногтей у больных псориазом также рассматривают как форму энтезита [45, 46].

При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета – *спондилит* и/или *сacroiliит*. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27. Воспалительная боль в спине при целенаправленном опросе выявляется у 65% больных ПсА, но, в отличие от анкилозирующего спондилита (АС), в 60% случаев она имеет непостоянный, эпизодический характер, что затрудняет раннюю диагностику [21, 35, 36].

Диагностика ПсА основана на анализе клинических симптомов в рамках существующих критериев CASPAR. При этом специфические лабораторные тесты отсутствуют, у большинства пациентов ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду не определяются, HLA-B27 антиген присутствует лишь у половины пациентов, а острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка) могут быть в норме. Псориаз имеется у кровных родственников многих пациентов. Большое значение для ранней диагностики ПсА придается скринирующим опросникам [47–50]. В 2009 г. был разработан эпидемиологический опросник **PEST** (Psoriasis Epidemiology Screening Tools). В настоящее время в нашей стране применяется модифицированный опросник – mPEST, который отличается высокой чувствительностью и специфичностью [51].

Использование опросников позволяет дерматологам, ревматологам, терапевтам, врачам общей практики диагностировать ПсА путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, позвоночника и энтезисов.

Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования,

увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний [52, 53].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные сБПВП, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – ингибиторы ФНО α , ингибиторы ИЛ12/23 и ИЛ17 [53–55].

Согласно клиническим рекомендациям «Псориатический артрит», утвержденным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 г.) и профильной комиссией экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» (протокол №12 от 21 марта 2016 г.), пациентам с олигоартритом легкой степени тяжести могут быть назначены НПВП в сочетании с внутрисуставными инъекциями ГК [53]. При более тяжелом течении ПсА следует применять сБПВП, причем среди них препаратом первой линии экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) признан метотрексат (МТ). Так, в рамках открытого рандомизированного многоцентрового исследования **ТICOPA** (The **T**ight Control in **P**soriatic **A**rthritis) из 206 пациентов, включенных в исследование, 188 получали МТ в течение первых 12 нед перорально, из них к 12-й неделе 175 больных достигли дозы 15 мг/нед, 122 больных – 20 мг/нед и 86 пациента – 25 мг/нед. Из них только 5 человек использовали МТ в подкожной форме. По результатам проведенного лечения 20%, 50% и 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ответ ACR20/50/70) спустя 12 нед получен у 40,8; 18,8 и 8,6% больных соответственно. В целом по группе минимальная активность ПсА наблюдалась в 22,4% случаев, у пациентов с олигоартритом несколько чаще – в 36,7% случаев [56, 57]. Напротив, в открытом исследовании **РЕМАРКА** показана эффективность МТ в подкожной форме в дозе до 20–25 мг/нед при раннем ПсА (рПсА): минимальная активность болезни после 1 года терапии была отмечена у 65,9% больных [58].

Результаты многочисленных клинических исследований и данные реальной клинической практики показывают, что ингибиторы ФНО α (инflixимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт и голимумаб) эффективно подавляют воспаление кожи и суставов и замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания [59]. Эти препараты показаны при всех проявлениях заболевания. Применение ингибитора ИЛ12/23 устекинумаба также оказалось эффективным для лечения псориаза и ПсА, в меньшей степени продемонстрировано влияние на спондилит [59]. В последние годы широко используются моноклональные антитела к ИЛ17 (секукинумаб) [25, 54, 60]. Большинство пациентов с ПсА демонстрируют хороший ответ на терапию ГИБП уже через 3–6 мес от начала лечения, однако у части из них эффект может отсутствовать или быть недостаточным, что требует коррекции терапии. У некоторых пациентов на фоне применения ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности; это может быть связано с появлением нейтрализующих антител к препарату [61].

Доказана эффективность ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апемиласта), при этом его влияние на кожные

проявления псориаза было аналогично таковому МТ [62–64].

Ингибитор Янус-киназ (тофацитиниб) сопоставим по эффективности с ингибитором ФНО α адалимумабом по влиянию на основные клинические проявления ПсА [65, 66]. Установлено, что ингибиторы ФНО α , ИЛ12/23, ИЛ17 и тофацитиниб обладают способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений при ПсА [67, 68].

Одним из важных аспектов изучения проблемы ПсА является ранняя диагностика заболевания, что возможно только на основе тесного сотрудничества ревматологов, дерматовенерологов, терапевтов, гастроэнтерологов. Также ПсА является по-настоящему междисциплинарной проблемой: согласно данным крупных популяционных исследований, установлена значимая связь между псориазом, ПсА и ВЗК. В частности, распространенность псориаза у пациентов с ВЗК достигает 9,6%, в то время как распространенность псориаза в общей популяции населения – 2,2%. С другой стороны, ВЗК значимо чаще выявляются у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией – у 0,5 и 0,2% обследованных соответственно. Отмечено, что вероятность сочетания псориаза и ВЗК возрастает у пациентов с тяжелыми формами заболевания. Так, у пациентов с тяжелым псориазом относительный риск развития ВЗК выше, чем при псориазе умеренной тяжести, и составляет 2,85 для болезни Крона и 1,96 для язвенного колита. В 2017 г. была сформирована Междисциплинарная рабочая группа, куда вошли ведущие эксперты – ревматологи, дерматовенерологи и гастроэнтерологи, которая разработала универсальный опросник для раннего выявления перекрестных иммуноопосредованных заболеваний – псориаза, ПсА и ВЗК, а в 2018 г. были сформулированы междисциплинарные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных ПсА, где была представлена консолидированная точка зрения различных специалистов по этой проблеме [52].

Следует отметить, что парадигма лечения ПсА претерпела существенное изменение в связи не только с внедрением в клиническую практику таргетных ГИБП, но и с выработкой новой стратегии ведения больных – «Лечение до достижения цели» («Treat-to-target» – Т2Т), – направленной на достижение ремиссии или минимальной активности болезни [56, 58].

Анализ имеющихся на настоящее время данных, полученных в ходе наблюдательного исследования РЕМАРКА в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показывает, что уже на ранней стадии ПсА всех больных целесообразно разделять на две группы: первая – те, кто отвечает на применение стандартного лечения (НПВП, МТ в достаточной дозе, в сочетании с локальным введением ГК), и вторая – пациенты, нуждающихся в интенсификации терапии. Ведение больных рПсА по принципам Т2Т, подразумевающее строгий контроль за активностью болезни и результатами лечения, является эффективной стратегией, использование которой обеспечивает подавление всех основных клинических проявлений рПсА: артрита, энтезита, дактилита – и способствует улучшению функционального состояния больных. Согласно стратегии «Лечение до достижения цели», рекомендуется оценивать эффективность лечения каждые 3–6 мес и при необходимости осуществлять коррекцию терапии [56, 69]. Полученные данные согласуются с основными ре-

зультатами открытого рандомизированного многоцентрового исследования TICORA [58, 70]. В целом полученные к настоящему времени данные свидетельствуют об эффективности стратегии Т2Т у больных рПсА с применением ГИБП и МТ.

Современный этап развития медицины характеризуется активным внедрением информационных технологий, автоматизированных систем сбора, обработки и анализа медицинской информации. Одним из направлений этой деятельности является создание регистров. В настоящее время в нашей стране создан «Общероссийский регистр больных псориазом и псориатическим артритом», куда включено более 450 пациентов. Ведение данного регистра уже позволило получить первые данные о «портрете ПсА» в Российской Федерации, что будет способствовать оптимизации существующей системы диагностики, лечения и организации оказания специализированной медицинской помощи таким пациентам.

В последние годы отмечаются значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев тяжелого течения заболевания, ведущего к значительному снижению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. В связи с этим важным является дальнейшее проведение фундаментальных исследований с целью изучения патогенеза заболевания, в том числе таксономии цитокинов, клонального состава функционально различных субпопуляций Т-лимфоцитов, вовлеченных в развитие воспаления при спондилоартритах, и др. Целесообразным является исследование и внедрение лучших мировых инновационных методов таргетной терапии, а также изучение биомаркеров – предикторов ответа на лекарственную терапию. Крайне важным представляется продолжение изучения ранней стадии заболевания и активное внедрение методов скрининга ПсА у больных псориазом. В перспективе целесообразно создание референс-центров по диагностике и лечению пациентов с ПсА, а также проведение образовательных мероприятий с широким внедрением методов дистанционных форм обучения. Высокая мультиморбидность ПсА диктует необходимость междисциплинарного взаимодействия ревматологов, дерматовенерологов, кардиологов, психоневрологов, гастроэнтерологов и других специалистов, что позволит существенно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам. Дальнейшая работа по наполнению «Общероссийского регистра больных псориатическим артритом» позволит скорректировать данные о распространенности и заболеваемости данной формой патологии, улучшить раннюю диагностику заболевания, а также позволит оптимизировать принятие управленческих решений по оказанию высокотехнологической медицинской помощи и лекарственному обеспечению таких пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Представленный материал доложен на заседании отделения клинической медицины РАН 25 октября 2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Helliwell PS, Ruderman E. Natural history, prognosis, and Socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;4:581-91. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.0041
- Nystad TW, Husum YS, Furnes ON, et al. Incidence and predictive factors for orthopedic surgery in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(11):1532-40. doi: 10.3899/jrheum.180203
- Spelman L, Su JC, Fernandez-Penas P, et al. Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2184-91. doi: 10.1111/jdv.13210
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42 [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642
- Veale DJ, Fearon U, Eder L, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:915-23. doi: 10.1002/art.39494
- Eder L, Polachek A, Rosen Ch, et al. The development of psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms. A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):622-9. doi: 10.1002/art.39973
- Lewinson RT, Vallerand IA, Lowerison MW, et al. Depression is associated with an increased risk of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):828-35. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.032
- Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al. Physical trauma in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):521-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209334
- Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2013;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972
- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1354-8.
- Баткаева НН, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения. Альманах клинической медицины. 2018;1(46):76-81 [Batkaeva NN, Korotaeva TV, Batkaev EA. A variety of comorbid pathology in patients with severe psoriasis. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny*. 2018;1(46):76-81 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-76-81
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582
- Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multi-centre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:157-62. doi: 10.1093/rheumatology/keu264
- Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritispatients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-53. doi: 10.1007/s10067-014-2652-9
- Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:118-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, et al. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1357-65. doi: 10.3899/jrheum.140021
- Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42:1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112
- Маркелова ЕИ, Коротаева ТВ, Новикова ДС и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориазом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):20-8 [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24
- Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2018 Jun 2018. doi: 10.1111/bjd.16919
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. *Psoriatic Arthritis N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
- Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
- 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
- Batliwalla FM, Li W, Ritchlin CT, et al. Microarray analyses of peripheral blood cells identifies unique gene expression signature in psoriatic arthritis. *Mol Med*. 2005 Jan-Dec;11(1-12):21-9. doi: 10.2119/2006-00003
- Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, et al. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):21-30. doi: 10.3899/jrheum.140223
- Croes M, Oner FC, van Neerven D, et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. *Bone*. 2016 Mar;84:262-70. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.010
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817
- Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Alvaro-Gracia JM, et al. Interleukin 15 levels in serum may predict a severe disease course in patients with early arthritis. *PLoS One*. 2011;6(12):e29492. doi: 10.1371/journal.pone.0029492

31. Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:120-3.
32. Коротаева ТВ. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Обзор. Современная ревматология. 2014;8(2):71-5 [Korotaeva TV. Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):71-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-71-75
33. Akhavan MA, Madden L, Buyschaert I, et al. Hypoxia upregulates angiogenesis and synovial cell migration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R64. doi: 10.1186/ar2689
34. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(12):667-76. doi: 10.1038/nrrheum.2009.217
35. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
36. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, et al. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;93 Suppl:40-2.
37. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40 [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-34-40
38. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):15-9 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):15-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
39. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60-9 [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-60-69
40. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:736-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706
41. Reich K, Kruger K, Mossner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160:1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x
42. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMr1406182
43. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165. Epub 2015 Oct 15.
44. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, et al. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondyloarthritis: No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2964-7. doi: 10.1002/art.10633
45. 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 (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
46. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheum*. 2016;68:312-22. doi: 10.1002/art.39458
47. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2058-63. doi: 10.1093/rheumatology/kes187
48. Maejima H, Katayama C, Taniguchi T, et al. Japanese version of the early psoriatic arthritis screening questionnaire (EARP). *Int J Dermatol*. 2016;43:385-8. doi: 10.1111/1346-8138.13092
49. Salaffi F, Di Carlo M, Bugatti L, et al. Development and pilot-testing of a new tool to screen psoriasis patients for the presence of psoriatic arthritis: the simple psoriatic arthritis screening (SiPAS) questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e167-9. doi: 10.1111/jdv.13902
50. Mishra S, Kancharla H, Dogra S, Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study). *Br J Dermatol*. 2017;176:765-70. doi: 10.1111/bjd.14929
51. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exper Rheumatol*. 2009;27:469-74.
52. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4-18 [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):4-18 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-3-4-18
53. Клинические рекомендации «Псориатический артрит», утвержденные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 16 июня 2016 г.) и профильной комиссией Экспертного совета МЗ РФ по специальности «Ревматология» (протокол №12 от 21 марта 2016 г.) [Clinical recommendations «Psoriatic arthritis», approved by the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists at the XVI All-Russian Congress of Dermatovenerologists and Cosmetologists (Moscow, June 16, 2016) and the profile commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in the specialty «Rheumatology» (protocol No. 12 of March 21, 2016)]. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html> (Дата обращения 09.07.2016).
54. Коротаева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ и др. Применение ингибитора интерлейкина 17-A секукинумаба при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических

- исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):151-9 [Korotaeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis: A subanalysis of the Russian population in the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):151-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-151-158
55. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
 56. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
 57. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614
 58. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22-9 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):22-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
 59. Van den Bosch F, Coates L. Psoriatic arthritis 2 Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2285-94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
 60. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
 61. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685
 62. Cutolo M, Myerson G, Fleischmann R. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic aethritis (PALACE 2) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2013;65 Suppl:346e347.
 63. Edwards C, Blanco F. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement (PALACE 3) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2013;65 Suppl:132.
 64. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):649-54 [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):649-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-649-654
 65. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
 66. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebocontrolled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173:949-61. doi: 10.1111/bjd.14018
 67. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
 68. Gladman DD, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
 69. Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-15.
 70. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):610-5 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «Treat to target» strategy (preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):610-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-610-615

Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом

Сатыбалдыева М.А.¹, Решетняк Т.М.¹, Середавкина Н.В.¹, Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Мария Азаматовна Сатыбалдыева; satybaldyevama@gmail.com

Contact: Maria Satybaldyeva; satybaldyevama@gmail.com

Поступила 25.06.18

Цель исследования – определить факторы риска (ФР) венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 374 пациента (311 женщин и 63 мужчины) с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 г. Средний возраст пациентов составил 53,7±13,6 года, длительность заболевания – 12,1±10,7 года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2017 г. Выполнялось стандартное клиническое обследование периферических суставов. Активность РА определяли по DAS28. Проводилось анкетирование, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловлены РА и его терапией.

Результаты и обсуждение. ВТЭО были зарегистрированы у 45 (12%) из 374 больных. Пациенты с ВТЭО (n=45) были включены в первую группу, без ВТЭО – во вторую (n=329). Многомерный анализ показал, что риск развития ВТЭО при РА может повышаться под влиянием следующих факторов: высокой воспалительной активности, варикозного расширения вен нижних конечностей, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии. Их весовые коэффициенты составляют 1,1; 2,5; 1,0; 0,9 соответственно. Согласно полученной модели (p<0,001) риск ВТЭО при РА можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,1 \cdot \text{высокая активность РА (да = 1 / нет = 0)} + 2,5 \cdot \text{варикозное расширение вен нижних конечностей (да = 1 / нет = 0)} + 1,0 \cdot \text{гиперхолестеринемия (да = 1 / нет = 0)} + 0,9 \cdot \text{артериальная гипертензия (да = 1 / нет = 0)}.$$

Заключение. Увеличение риска ВТЭО у больных РА обуславливает необходимость своевременной его оценки с учетом известных ФР – как стандартных, так и обусловленных самим заболеванием. Такая оценка необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; венозный тромбоз; венозные тромбоэмболические осложнения; факторы риска.

Для ссылки: Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):692–696.

RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOSES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Satybaldyeva M.A.¹, Reshetnyak T.M.¹, Seredavkina N.V.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine risk factors (RFs) for venous thromboembolic events (VTE) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods: The investigation enrolled 374 patients (311 women and 63 men) with a reliable diagnosis of RA who met the 2010 ACR/EULAR classification criteria. The patients' mean age was 53.7±13.6 years; the disease duration was 12.1±10.7 years. All the patients were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic during the period from 2014 to 2017. A standard clinical examination of the peripheral joints was performed. RA activity was measured using DAS28. A survey was made using a questionnaire including questions on traditional RFs for VTE and RFs that might be caused by RA and its therapy.

Results and discussion. VTE were recorded in 45 (12%) out of the 374 patients. Group 1 included 45 patients with VTE; Group 2 consisted of 329 patients without VTE. Multidimensional analysis showed an increased risk of developing VTE in RA under the influence of the following factors: high inflammatory activity; lower extremity varicose veins; hypercholesterolemia; and hypertension. Their weighted coefficients were 1.1, 2.5, 1.0, and 0.9, respectively. According to the obtained model (p<0.001), the risk of VTE in RA can be predicted by the following formula:

$$Z = 1.1 \cdot \text{high RA activity (Yes = 1/No = 0)} + 2.5 \cdot \text{lower extremity varicose veins (Yes = 1/No = 0)} + 1.0 \cdot \text{hypercholesterolemia (Yes = 1/No = 0)} + 0.9 \cdot \text{hypertension (Yes = 1 / No = 0)}.$$

Conclusion: The increased risk for VTE in RA patients determines the need for its timely assessment, by taking into account the known risk factors as both standard ones and those caused by the disease itself and its therapy. This risk assessment is necessary for the timely adequate treatment and prevention of thrombotic events in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; venous thrombosis; venous thromboembolic events; risk factors.

For reference: Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):692–696 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1, 2]. РА является яркой

моделью воспаления. Известно, что при РА риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) увеличивается в 2–3 раза по сравнению с популяцией [3–8]. Данный факт можно объяснить связью между воспалением и свертывающей системой крови [9–15].

Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ6), индуцируют экспрессию тканевого фактора (ТФ) и дисфункцию эндотелия, подавляя функции системы протеина С и фибринолиз [9–11]. Уровень активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза коррелирует с концентрацией С-реактивного белка [12]. Несколько антикоагулянтных механизмов, таких как взаимодействие гепарина с антитромбином, ингибирование пути ТФ, антикоагулянтная система протеина С, предотвращают образование тромбов. Ингибитор пути ТФ и протеин С оказывают протективное влияние на эндотелиальную дисфункцию. При воспалительном процессе вышеперечисленные механизмы подавляются [13]. Таким образом, воспаление сдвигает баланс системы гемостаза в сторону протромботического состояния.

Кроме того, препараты, применяемые для лечения РА, также могут оказывать влияние на процессы тромбообразования. Глюкокортикоиды (ГК), с одной стороны, усиливают протромботическое состояние, а с другой стороны, подавляя воспаление, препятствуют тромбообразованию. Нарушения фибринолитической системы и коагуляции при лечении ГК связаны с повышением синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП1), уровня комплекса тромбин–антитромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [14, 15]. Роль ГК как фактора риска (ФР) тромбоза при РА остается предметом дискуссий.

Имеются противоречивые данные о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на развитие венозных тромбозов. В нескольких исследованиях [16, 17] отмечалась достоверная связь использования НПВП и ВТЭО, при этом в первые 30 дней приема препарата у получавших неселективные НПВП риск тромбоза был выше, чем при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). В других работах, напротив, достоверной связи между приемом НПВП и ВТЭО выявлено не было [18, 19].

Таким образом, актуальным является вопрос определения ФР ВТЭО у больных РА.

Цель исследования – определить ФР ВТЭО у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 374 пациента (311 женщин и 63 мужчины) с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 13,6$ года, длительность заболевания – $12,1 \pm 10,7$ года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2017 г. Выполнялось стандартное клиническое обследование. Определялись число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, общая оценка активности болезни пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Активность РА оценивалась по DAS28 [20]. При этом $DAS28 > 5,1$ соответствовал высокой активности; $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$ – умеренной активности; $DAS28 < 2,6$ – низкой активности.

Пациентам проводилось анкетирование совместно с врачом-исследователем, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловле-

ны РА и его терапией. В качестве потенциальных ФР ВТЭО рассматривались возраст >40 лет, >60 лет; индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: массу тела в килограммах разделить на квадрат роста в метрах; активность заболевания по DAS28; длительность заболевания; позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); курение; травмы; оперативные вмешательства, включая эндопротезирование суставов; ожоги; постельный режим (ограничение физической активности в течение более чем 3 сут), в том числе связанный с высокой активностью основного заболевания; переломы; беременность и роды после начала заболевания; прием противозачаточных препаратов; сопутствующая патология – варикозное расширение вен нижних конечностей, сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, сердечная недостаточность (СН), хронические заболевания легких; прием НПВП, ГК перорально, внутрисуставно (<5 и >5 введений), внутривенно. По медицинской документации была определена активность РА на момент ВТЭО. Кроме того, при анкетировании пациенты с ВТЭО отмечали, имелось ли обострение РА на момент тромбоза. Большим с подозрением на острый венозный тромбоз или с тромбозом в анамнезе проводилась ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей.

Расчет выполнен с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для поиска ФР использовались методы многомерной статистики: корреляционный и дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным «отсеиванием» факторов, имеющих незначительное влияние или низкую статистическую значимость. Качество классификационной функции оценивалось по точности метода, ROC-анализу чувствительности и специфичности.

Результаты

ВТЭО были зарегистрированы у 45 (12%) из 374 больных. Пациенты с ВТЭО были включены в первую группу ($n=45$), без ВТЭО – во вторую группу ($n=329$; см. таблицу). Увеличение риска ВТЭО у пациентов с РА связано с рядом взаимосвязанных причин, включая накопление стандартных ФР ВТЭО, хроническое воспаление и негативное влияние терапии, используемой для лечения РА. Проведен анализ встречаемости традиционных и нетрадиционных ФР ВТЭО у пациентов с РА в зависимости от наличия тромботических осложнений (см. таблицу).

Группы, как следует из таблицы, были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Большинство больных в обеих группах были серопозитивными по РФ и АЦЦП. ВТЭО ассоциировались с высокой активностью РА. В первой группе число пациентов с высокой активностью составило 23 (51,1%) из 45, а во второй – 90 (27,3%) из 330 ($p=0,002$). ИМТ в обеих группах существенно не различался. В первой группе он составил в среднем $28,1 \pm 6,8$ кг/м², а во второй – $26,3 \pm 5,9$ кг/м². Число курящих пациентов, частота травм, оперативных вмешательств, переломов и ожогов достоверно не различались в обеих группах пациентов. Постельный режим (или иммобилизация) как ФР ВТЭО расценивался при ограниченной подвижности с выходом в туалет 3 сут и более, и его частота была сопоставима в обеих группах. Беремен-

ность, роды (из числа женщин, имевших беременность) и прием противозачаточных препаратов учитывались только в период после постановки диагноза РА и не ассоциировались с риском развития ВТЭО. Онкологическая патология и хронические заболевания легких выявлены с одинаковой частотой в обеих группах. Варикозное расширение вен нижних конечностей ассоциировалось с ВТЭО и в первой группе было зарегистрировано у 19 (42,2%) пациентов, а во второй – у 17 (5,2%; $p < 0,001$). АГ выявлялась у 31 пациента (68,9%) в первой и у 138 (41,9%) – во второй группе ($p < 0,001$). Инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, СН не ассоциировались с развитием ВТЭО у пациентов с РА. При наличии ВТЭО гиперхолестеринемия выявлялась достоверно чаще, чем при их отсутствии [у 28 (62,2%) и у 134 (40,7%) пациентов соответственно; $p = 0,007$]. НПВП получали 34 (75,6%) пациента первой и 271 (82,4%) – второй группы ($p = 0,37$). Прием ГК также не ассоциировался с развитием ВТЭО при РА. ГК перорально и внутрисуставные инъекции получали 25 (55,6%) и 28 (62,2%) больных первой и 148 (45%) и 244 (74,2%) второй группы соответственно ($p = 0,18$ и $p = 0,09$).

Клинико-лабораторная характеристика больных РА

Показатель	Группа 1 – с ВТЭО (n=45)	Группа 2 – без ВТЭО (n=329)	P
Возраст, годы, M±σ	55,9±9,0	53,5±13,6	н/д
Пол: женщины/мужчины, n (%)	39 (86,7)/6 (13,3)	272 (82,7)/57 (17,3)	н/д
ИМТ, кг/м ² , M±σ	28,1±6,8	26,3±5,9	н/д
DAS28, M±σ	4,1±1,3	4,4±1,3	н/д
Высокая активность РА (DAS28 >5,1), n (%)	23 (51,1)	90 (27,3)	0,002
РФ+, n (%)	34 (75,6)	254 (77,2)	н/д
АЦЦП+, n (%)	33/45 (73,3)	183/243 (75,3)	н/д
Длительность РА, годы, M±σ	11,7±10,3	12,1±10,8	н/д
Курение, n (%)	8 (17,8)	71 (21,6)	н/д
Травмы, n (%)	8 (17,8)	63 (19,1)	н/д
Ожоги, n (%)	1 (2,2)	13 (3,9)	н/д
Операции, n (%)	16 (35,6)	163 (49,5)	н/д
Переломы, n (%)	13 (28,9)	86 (26,1)	н/д
Постельный режим, n (%)	15 (33)	78 (25,5)	н/д
Беременность, n (%)*	6/39 (15,4)	60/272 (22,1)	н/д
Роды, n (%)*	5/39 (12,8)	56/272 (20,9)	н/д
Прием противозачаточных препаратов, n (%)	6/39 (15,4)	30/272 (11,0)	н/д
Онкологические заболевания, n (%)	2 (4,4)	4 (1,2)	н/д
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (11,1)	44 (13,4)	н/д
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	19 (42,2)	17 (5,2)	<0,001
АГ, n (%)	31 (68,9)	138 (41,9)	<0,001
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (4,4)	9 (2,7)	н/д
СД, n (%)	3 (6,7)	19 (5,8)	н/д
Инсульт, n (%)	3 (6,7)	5 (1,5)	н/д
СН, n (%)	8 (17,8)	31 (9,4)	н/д
Гиперхолестеринемия, n (%)	28 (62,2)	134 (40,7)	0,007
Прием НПВП, n (%)	34 (75,6)	271 (82,4)	н/д
Прием ГК <i>per os</i> , n (%)	25 (55,6)	148 (45)	н/д
Внутрисуставное введение ГК, n (%)	28 (62,2)	244 (74,2)	н/д

Примечание. н/д – не достоверно, АГ – артериальная гипертензия; * в числителе – число женщин с беременностями или родами в анамнезе; в знаменателе – общее число женщин.

Многомерный анализ показал, что риск развития ВТЭО у больных РА может повышаться под влиянием следующих факторов: высокой активности РА, варикозного расширения вен нижних конечностей, гиперхолестеринемии и АГ. Их весовые коэффициенты составляют 1,1; 2,5; 1,0; 0,9 соответственно. Согласно полученной модели ($p < 0,001$) риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,1 \cdot \text{высокая активность РА (да} = 1 / \text{нет} = 0) + \\ + 2,5 \cdot \text{варикозное расширение вен} \\ \text{нижних конечностей (да} = 1 / \text{нет} = 0) + \\ + 1,0 \cdot \text{гиперхолестеринемия (да} = 1 / \text{нет} = 0) + \\ + 0,9 \cdot \text{артериальная гипертензия (да} = 1 / \text{нет} = 0).$$

На рисунке приведена ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности для прогноза тромбоза при РА.

Значение классификационной функции $Z = 2,09$ разделяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно $Z > 2,09$ определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 67%, специфичность – 88%, положительная прогностическая точность – 86%.

Результаты исследования показали, что риск развития ВТЭО при РА в группе наших больных ассоциировался с высокой активностью РА, варикозным расширением вен нижних конечностей, гиперхолестеринемией, АГ. На основании многомерного анализа получена формула прогнозирования ВТЭО при РА, чувствительность которой составила 67%, специфичность – 88% и положительная прогностическая точность – 86%.

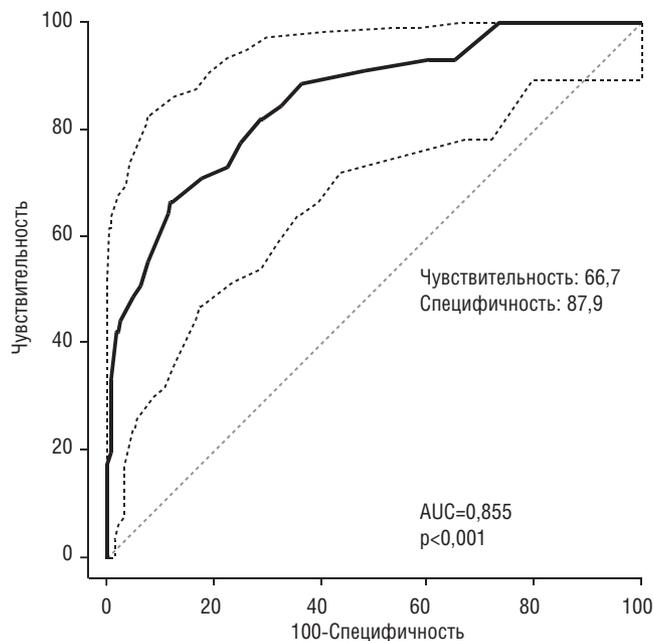
Обсуждение

Увеличение риска ВТЭО у пациентов с РА связано с накоплением стандартных ФР ВТЭО, хроническим воспалением и негативным влиянием терапии РА.

В настоящем исследовании изучалось влияние стандартных ФР на развитие тромбоза при РА, а также взаимосвязь длительности, активности РА, приема НПВП и ГК с развитием ВТЭО.

Основными предрасполагающими ФР венозного тромбоза у наших больных явились высокая активность РА, варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия и АГ. Их весовые коэффициенты составили 1,1; 2,5; 1,0; 0,9 соответственно.

Варикозное расширение вен нижних конечностей было наиболее значимым стандартным ФР тромбоза у пациентов с РА. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, в разных странах оно отмечается у 35–60% трудоспособного населения [21], являясь одним из



ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности функции прогноза ВТЭО

основных и наиболее распространенных ФР развития ВТЭО. В литературе мы не нашли сообщений об увеличении риска развития варикозного расширения вен нижних конечностей у пациентов с РА, однако имеются данные об увеличении частоты варикозной болезни нижних конечностей у пациентов с остеоартритом [22].

Вторым по значимости ФР ВТЭО была высокая активность РА. Известно, что воспаление и гиперкоагуляция взаимосвязаны. У пациентов с РА выявляется повышенный уровень ТФ в плазме, особенно при высокой активности болезни [23], а также повышение уровня в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, фактор фон Виллебранда, VIII фактор, активированный XIII фактор, фрагменты протромбина и комплекс тромбин–антитромбин [12, 24–27]. Во время воспаления эндотелиальные клетки теряют свои антитромботические свойства в связи с более интенсивной экспрессией адгезивных молекул и ТФ, при этом экспрессия оксида азота и тромбомодулина, напротив, снижается [23]. ФНО α может влиять на экспрессию всех основных компонентов фибринолитической системы [28]. Несколько антикоагулянтных механизмов, таких как взаимодействие гепарина с антитромбином, ингибирование пути ТФ, антикоагулянтная система протеина С, предотвращают образование тромбов. Ингибитор пути ТФ и протеин С оказывают про-

тективное влияние на эндотелиальную дисфункцию. При воспалительном процессе вышеперечисленные механизмы подавляются [13].

В нашем исследовании была выявлена корреляция между АГ, гиперхолестеринемией и ВТЭО у больных РА. Известно, что данные ФР более типичны для артериального тромбоза. Однако в последнее время широко изучается взаимосвязь между артериальным и венозным тромбозами. Связь между традиционными ФР артериального тромбоза и ВТЭО подтверждена недавним метаанализом, который включал 63 552 пациента [29]. В исследовании W. Ageno и F. Dentali [30] выявлена положительная корреляция между ВТЭО, гиперхолестеринемией и АГ. Вопрос о схожести формирования атеротромбоза и ВТЭО остается открытым. В ряде исследований [31–34] подтверждена корреляция между дислипидемией и ВТЭО, а в исследовании G. Lipri и соавт. [35], напротив, взаимосвязи между дислипидемией и ВТЭО выявлено не было.

Длительность РА и применение НПВП у наших больных не были достоверно связаны с развитием ВТЭО, что совпадает с результатами других исследований [18, 19]. При меньшем числе пациентов, по нашим предварительным результатам, отмечалась взаимосвязь перорального приема и внутрисуставного введения ГК [36] с развитием ВТЭО, однако при увеличении числа пациентов данная взаимосвязь оказалась статистически недостоверной. Вопрос о влиянии лекарственной терапии на частоту ВТЭО при РА требует дальнейшего проспективного исследования.

Таким образом, повышение риска ВТЭО у больных РА обуславливает необходимость своевременной его оценки с учетом известных ФР, как стандартных, так и обусловленных самим заболеванием. Такая оценка необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА.

Прозрачность исследования

Оригинальное исследование выполнено в рамках научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
2. Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322:1277–89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
3. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):134–8. doi: 10.1160/TH08-08-0551
4. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extra-articular disease manifestations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):642–8. doi: 10.1002/art.21628
5. Алекберова ЗС, Герасимова ЕВ, Голоева РГ и др. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(1):65–71

- [Aleksberova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Thrombosis and rheumatic diseases: frequency of occurrence and developmental mechanisms (review and own data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-507
6. Wei-Sheng Chung, Chiao-Ling Peng, Cheng-Li Lin, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
 7. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. The Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Oct;65(10):1600-7. doi: 10.1002/acr.22039
 8. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7. Epub 2014 Jan 15.
 9. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171-83.
 10. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:503-514. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300
 11. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
 12. Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eijk IC, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1232-3. doi: 10.1136/ard.2008.097485
 13. Esmon CT. Coagulation inhibitors in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:401-5. doi: 10.1042/BST0330401
 14. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res*. 2006;118(2):247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.006
 15. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога. Современная ревматология. 2013;7(4):78-84 [Satybaldyev AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (a review of literature). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2443
 16. Biere-Rafi S, Di Nisio M, Gerdes V, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Jun;20(6):635-42. doi: 10.1002/pds.2130
 17. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9(7):1326-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x
 18. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182-9. doi: 10.1001/archinte.162.10.1182
 19. Lacut K, van der Maaten J, Le Gal G, et al. Antiplatelet drugs and risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Haematologica*. 2008 Jul;93(7):1117-8. doi: 10.3324/haematol.12331
 20. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. Epub 2005 Apr 7. doi: 10.1186/ar1740
 21. Cirillo P, Golin P, Calabro P, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res*. 2005;68:47-55. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.05.010
 22. Лесняк ОМ, Зубарева ЕВ, Гончарова МГ и др. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов. Терапевтический архив. 2017;89(5):53-9 [Lesnyak OM, Zubareva EV, Goncharova MG, et al. Lower extremity venous diseases in primary knee osteoarthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(5):53-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789553-59
 23. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhao H, et al. Early vascular alterations in SLE and RA patients – a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7:e44668. doi: 10.1371/journal.pone.0044668. Epub 2012 Sep 4.
 24. McEntegart A, Capell HA, Creran D, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:640-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.6.640
 25. McLaren M, Alkaabi J, Connacher M, et al. Activated factor XII in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2002 Sep;22(5):182-4. doi: 10.1007/s00296-002-0219-6. Epub 2002 Aug 9.
 26. Rooney T, Scherzer R, Shigenaga JK, et al. Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1458-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker011. Epub 2011 Mar 26.
 27. Wallberg-Jonsson S, Dahlen GH, Nilsson TK, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1993;12:318-24. doi: 10.1007/BF02231572
 28. Van der Poll T, Levi M, Buller HR, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med*. 1991;174:729-32. doi: 10.1084/jem.174.3.729
 29. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93-102. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204. Epub 2007 Dec 17.
 30. Ageno W, Dentali F. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. *Thromb Haemost*. 2008;100(2):181-183.
 31. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*. 1983;74(6):1023-8. doi: 10.1016/0002-9343(83)90805-7
 32. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277(8):642-5. doi: 10.1001/jama.1997.03540320044033
 33. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, et al. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 1997;88(1):67-73. doi: 10.1016/S0049-3848(97)00192-8
 34. Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100(7):743-8. doi: 10.1161/01.CIR.100.7.743
 35. Lippi G, Brocco G, Manzato F, Guidi G. Relationship between venous thromboembolism and lipid or lipoprotein disorders. *Thromb Res*. 1999;95(6):353-4.
 36. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбозных осложнений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398-403 [Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):398-403 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-398-403

Адипоцитокины при раннем ревматоидном артрите: взаимосвязь с про- и противовоспалительными маркерами

Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н.

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

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

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

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

Поступила 06.12.17

Цель исследования — уточнить взаимосвязь адипонектина и лептина с показателями активности заболевания и уровнями про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ранним ревматоидным артритом (РА). **Материал и методы.** В исследование включены 27 больных РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 г., никогда не получавших глюкокортикоиды (ГК) или базисные противовоспалительные препараты. Медиана возраста пациентов составила 56 [46; 64] лет, длительности заболевания — 8 [6; 15] мес. Все больные имели умеренную или высокую активность РА по индексу DAS28. Большинство были серопозитивными по ревматоидному фактору — 88,9% и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — 96,3%. В контрольную группу вошли 30 человек без воспалительных заболеваний суставов, сходных по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) с больными РА. Концентрации адипонектина и лептина определяли с помощью иммуноферментного анализа, для измерения концентрации интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17 и макрофагальных белков воспаления (MIP) — MIP1 α , MIP1 β — применялась мультиплексная технология X-MAP.

Результаты и обсуждение. У больных РА концентрация адипонектина оказалась выше ($p < 0,001$), а содержание лептина и соотношение лептин/адипонектин (Л/А) — ниже, чем в контроле ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно). При РА обнаружены прямые корреляции уровня лептина с ИЛ17 ($r = 0,4$; $p = 0,03$), ИЛ4 ($r = 0,39$; $p = 0,04$) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,3$; $p = 0,05$), а также отношения Л/А с СОЭ ($r = 0,38$; $p = 0,05$), уровнями СРБ ($r = 0,4$; $p = 0,04$) и MIP1 β ($r = 0,55$; $p = 0,03$). Нарастание концентрации адипонектина ассоциировалось со снижением содержания MIP1 β ($r = -0,63$; $p < 0,01$). У лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м² концентрации лептина при РА и в контроле оказались сопоставимы ($p = 0,1$), различия в содержании адипонектина и в отношении Л/А сохранялись ($p < 0,001$ в обоих случаях). В данной подгруппе у пациентов с РА оставались значимыми корреляции между уровнями лептина и ИЛ17 ($r = 0,52$; $p = 0,03$), концентрациями адипонектина и MIP1 β ($r = -0,59$; $p = 0,01$), отношением Л/А и содержанием MIP1 β ($r = 0,55$; $p = 0,02$).

Заключение. При раннем РА снижается синтез лептина и увеличивается продукция адипонектина. Корреляции между уровнями адипоцитокининов и ИЛ17, MIP1 β , с одной стороны, свидетельствуют о влиянии жировой ткани на системное воспаление, с другой — подтверждают участие провоспалительных цитокинов в развитии инсулинорезистентности и ожирения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; адипонектин; лептин; инсулинорезистентность; интерлейкин 17; макрофагальный белок воспаления 1 β .

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Горбунова ЮН. Адипоцитокины при раннем ревматоидном артрите: взаимосвязь с про- и противовоспалительными маркерами. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):697-702.

ADIPOCYTOKINES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP TO PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MARKERS Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Gorbunova Yu.N.

Objective: to clarify the relationship of adiponectin and leptin to the signs of disease activity and the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 27 RA patients who met the 2010 ACR/EULAR classification criteria and had never received glucocorticoids (GCs) or disease-modifying antirheumatic drugs. The median age of the patients was 56 [46; 64] years; the duration of the disease was 8 [6; 15] months. All the patients had moderate or high RA activity according to DAS28. The majority of the patients were seropositive for rheumatoid factor (88.9%) or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (96.3%). A control group included 30 gender-, age-, and body mass index (BMI)-matched people without inflammatory arthritis. Enzyme immunoassay was used to estimate the concentrations of adiponectin and leptin; XMAP multiplex assay was applied to measure the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 and macrophage inflammation proteins (MIP), such as MIP-1 α and MIP-1 β .

Results and discussion. In RA patients, adiponectin concentrations were higher ($p < 0.001$) and leptin levels and leptin/adiponectin (L/A) ratios were lower than those in the controls ($p = 0.04$ and $p < 0.001$, respectively). In RA, there were direct correlations of leptin levels with concentration of IL-17 ($r = 0.4$; $p = 0.03$), IL-4 ($r = 0.39$; $p = 0.04$) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0.3$; $p = 0.05$), as well as relationships of L/A ratios to ESR ($r = 0.38$; $p = 0.05$) and the levels of CRP ($r = 0.4$; $p = 0.04$) and MIP-1 β ($r = 0.55$; $p = 0.03$). An increase in adiponectin concentrations was associated with a decrease in MIP-1 β levels ($r = -0.63$; $p < 0.01$). In patients with BMI ≥ 25 kg/m², leptin concentrations were comparable in RA patients and controls ($p = 0.1$); the differences in adiponectin levels and L/A ratios remained in both cases ($p < 0.001$). This subgroup of patients with RA showed significant correlations between leptin and IL-17 levels ($r = 0.52$; $p = 0.03$), adiponectin and MIP-1 β concentrations ($r = -0.59$; $p = 0.01$), L/A ratios and MIP-1 β levels ($r = 0.55$; $p = 0.02$).

Conclusion. In early RA, there was a lower leptin synthesis and a higher adiponectin production. The correlations between the levels of adipocytokines, IL-17, and MIP1 β , on the one hand, suggest that adipose tissue has an impact on systemic inflammation and, on the other, confirm that proinflammatory cytokines are involved in the development of insulin resistance and obesity.

Keywords: rheumatoid arthritis; adiponectin; leptin; insulin resistance; interleukin-17; macrophage inflammation protein-1 β .

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV, Gorbunova YuN. Adipocytokines in early rheumatoid arthritis: relationship to pro- and anti-inflammatory markers. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):697-702 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-697-702

Механизмы развития ревматоидного артрита (РА) продолжают активно изучаться. Показано, что одним из независимых факторов риска РА является ожирение [1–3]. Предполагают, что его воздействие на системное воспаление может быть опосредовано адипоцитокинами – биологически активными веществами, синтезируемыми преимущественно клетками жировой ткани.

Наибольшее значение в настоящее время придают двум адипоцитокинам – лептину и адипонектину. Лептин представляет собой негликозилированный гормон, который участвует в обмене липидов, патогенезе атеросклероза и его осложнений [4–6]. Его концентрация в крови коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), увеличивается при ожирении, инсулинорезистентности (ИР) и сахарном диабете 2-го типа [7, 8]. Лептин способен стимулировать дифференцировку наивных Т-клеток в Th1-фенотип, усиливать гиперпродукцию интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и циклооксигеназы 2 моноцитами и макрофагами, хемотаксис нейтрофилов и высвобождение ими окисленных радикалов. С другой стороны, он подавляет пролиферацию Т-регуляторных лимфоцитов. [9, 10]. Все это указывает на возможное участие лептина в патогенезе РА.

Адипонектину приписывают антиатерогенные и противовоспалительные свойства. Его уровень уменьшается при ожирении и сердечно-сосудистых заболеваниях [11, 12]. В то же время при РА концентрация адипонектина коррелирует со степенью выраженности рентгенологической деструкции суставов [13–16].

В целом, данные об адипоцитокинах при РА противоречивы, их роль в развитии заболевания и влияние на

про- и противовоспалительные цитокины остаются малоизученной, что и послужило основанием для данного исследования.

Материал и методы

В исследование включены 27 больных РА (20 женщин, 7 мужчин), находившихся на стационарном лечении в клинических отделениях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения были возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА (по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR – 2010 г.), длительность заболевания ≤ 24 мес, отсутствие опыта приема системных глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов. Критериями исключения являлись беременность и лактация, наличие острых или обострение хронических инфекций в момент обследования.

Медиана возраста пациентов составила 56 [46; 64] лет, длительности заболевания – 8 [6; 15] мес. Все больные имели умеренную или высокую активность РА по индексу DAS28. Большинство были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; табл. 1).

В контрольную группу вошли 30 человек (23 женщины, 7 мужчин, медиана возраста – 56 [49; 58] лет) без воспалительных заболеваний суставов, сходных по полу, возрасту и ИМТ с больными РА.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) крови измеряли высокочувствительным иммунофелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрации адипонектина и лептина определяли иммуноферментным анализом ELISA с помощью наборов Human Adiponectin (Bio Vendor, Чехия) и Diagnostics Biochem (Canada Inc., Канада), соответственно.

Для измерения концентрации ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17 и макрофагальных белков воспаления (MIP) 1 α и 1 β применялась мультиплексная технология X-MAP (анализатор Bio-Plex 200, Bio-Rad, США).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков представлены медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных РА концентрация адипонектина оказалась выше, а содержание лептина и соотношение лептин/адипонектин (Л/А) – ниже, чем в контроле (табл. 2).

При тестировании сывороток в контрольной группе 95-му перцентилю соответствовал уровень адипонектина 16,5 нг/мл, лептина – 94,1 нг/мл. Концентрация адипонектина была выше этого значения у 20 (74,1%) пациентов

Таблица 1 Характеристика больных РА и участников контрольной группы

Показатель	РА (n=27)	Контроль (n=30)
Пол (женщины/мужчины), n	20/7	23/7
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [46; 64]	56 [49; 58]
ИМТ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	26,4 [23,2; 30,8]	28 [25,0; 30,6]
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 15]	–
РФ (+), n (%)	24 (88,9%)	–
АЦЦП (+), n (%)	26 (96,3%)	–
Активность РА по DAS28, n (%): умеренная (DAS28 3,2–5,1) высокая (DAS28 >5,1)	9 (33,3) 18 (66,7)	– –
Рентгенологическая стадия, n (%): I II III	3 (11,1) 20 (74,1) 4 (14,8)	– – –
Функциональный класс, n (%): I II III	2 (7,4) 24 (88,9) 1 (3,7)	– – –
Внесуставные проявления, n (%)	6 (22,2)	–

с РА и у 2 (6,7%) представителей группы контроля ($p < 0,001$), содержание лептина – у 1 (3,7%) и 2 (6,7%) участников соответственно ($p = 0,9$).

При РА обнаружены корреляции уровня лептина с содержанием ИЛ17 ($r = 0,4$; $p = 0,03$), ИЛ4 ($r = 0,39$; $p = 0,04$) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ; $r = 0,3$; $p = 0,05$). Увеличение концентрации адипонектина ассоциировалось со снижением уровня МІР1β ($r = -0,63$; $p < 0,01$). Не было выявлено зависимости содержания адипонектина от СОЭ, уровня СРБ или других цитокинов. Отношение Л/А коррелировало с СОЭ ($r = 0,38$; $p = 0,05$), концентрацией СРБ ($r = 0,4$; $p = 0,04$) и МІР1β ($r = 0,55$; $p = 0,03$; см. рисунок).

Взаимосвязи уровней адипоцитокинов с индексами активности РА (DAS28, SDAI, CDAI), а также числом болезненных, припухших суставов, длительностью утренней скованности выявлено не было.

Избыточную массу тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²) имели 18 (66,7%) больных РА и 22 (73,3%) представителя контрольной группы ($p = 0,8$). В данных подгруппах концентрации лептина оказались сопоставимы, тогда как различия в содержании адипонектина и в отношении Л/А сохранялись (табл. 3).

При избыточной массе тела и ожирении у пациентов с РА оставались значимыми корреляции между уровнем лептина и ИЛ17 ($r = 0,52$; $p = 0,03$), концентрацией адипонектина и МІР1β ($r = -0,59$; $p = 0,01$), отношением Л/А и содержанием МІР1β ($r = 0,55$, $p = 0,02$), но не СРБ, ИЛ4, СОЭ.

Обсуждение

Данные о содержании лептина в крови у больных РА крайне противоречивы: в ряде исследований [17–21] сообщается о его увеличении по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с остеоартритом, в других [22–25] – о снижении или сходной концентрации, что может быть обусловлено воздействием лекарственных препаратов или различными долями участников с ожирением.

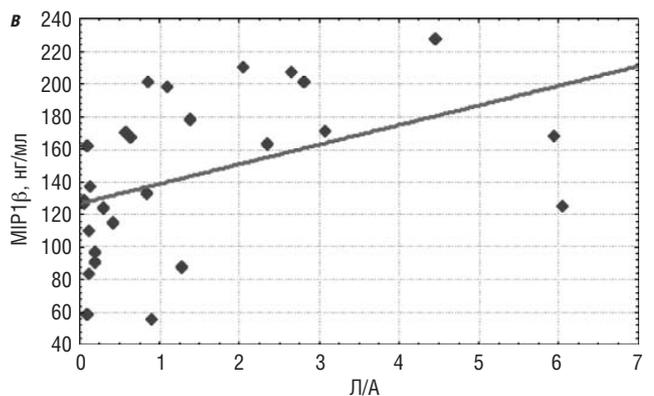
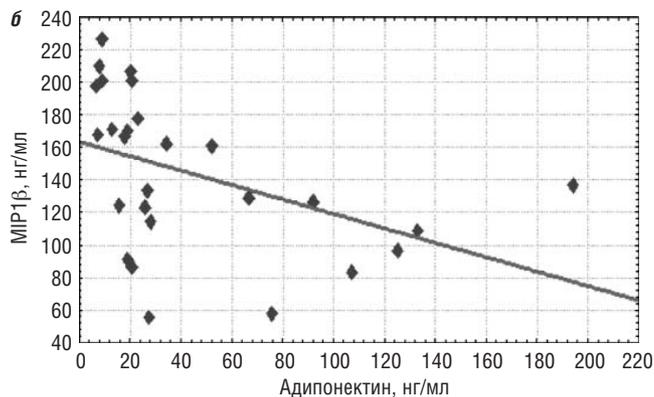
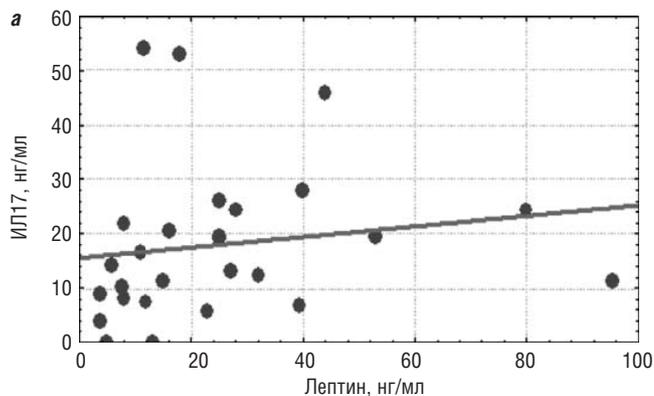
В представленной работе уровень лептина при РА оказался ниже, чем в контроле, и коррелировал с СОЭ, концентрацией ИЛ17 и ИЛ4. При выделении и сравнении подгрупп с избыточной массой тела и ожирением содержание лептина при РА и в контроле не различалось. Возможно, это связано с развитием в данной подгруппе в дебюте РА ревматоидной кахексии, при которой похудание обусловлено гипотрофией преимущественно мышечной, а не жировой ткани, тогда как при исходно нормальной массе тела наблюдается классический вариант кахексии с потерей массы тела, как за счет мышц, так и за счет жировых клеток, продуцирующих лептин.

В большинстве предшествующих исследований [18–20, 26–28], хотя и не во всех [29, 30], уровень лептина позитивно коррелировал с разными показателями активности РА (индексом DAS28, СРБ и СОЭ), что частично согласуется с нашими данными. Более того, лептин внесен в качестве одного из компонентов в мультибиомаркерный индекс (multi-biomarker disease activity – MBDA), который может быть использован для мониторинга активности РА и оценки эффективности проводимой терапии [31].

ИЛ17 является провоспалительным цитокином, маркером Th17-лимфоцитов, его патогенетическая роль особенно очевидна на ранней стадии РА [32, 33]. Уровень

Таблица 2 Концентрации адипоцитокинов в сыворотке крови больных РА и в контрольной группе, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Адипоцитокин	Больные РА (n=27)	Контроль (n=30)	p
Лептин, нг/мл	25,0 [8,0; 32,0]	30,5 [19,0; 46,2]	0,04
Адипонектин, нг/мл	23,0 [15,8; 67,0]	9,2 [5,6; 12,2]	<0,001
Л/А	0,9 [0,1; 2,4]	4,2 [2,7; 6,8]	<0,001



Корреляции уровня лептина с ИЛ17 (а), адипонектина с МІР1β (б) и отношения Л/А с МІР1β (в)

Таблица 3 Концентрации адипоцитокинов в сыворотке крови в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²), нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Адипоцитокин	Больные РА (n=18)	Контроль (n=22)	p
Лептин, нг/мл	25,0 [8,0; 39,9]	35,2 [19,0; 58,7]	0,1
Адипонектин, нг/мл	22,0 [15,8; 34,0]	9,8 [5,6; 12,2]	<0,001
Л/А	1,0 [0,2; 2,7]	5,2 [2,8; 7,9]	<0,001

основного лиганда семейства ИЛ17 (ИЛ17А) в крови коррелирует с тяжестью и активностью заболевания [33, 34]. У больных с поздним РА продемонстрировано увеличение концентрации ИЛ17 одновременно с нарастанием содержания лептина в крови за 2 года наблюдения [28], однако причины такого параллелизма не ясны. Возможно прямое стимулирующее влияние лептина на дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов по Th17-пути [35]. У больных РА с избыточной массой тела, как правило, имеющих повышенный уровень лептина, количество Th17-хелперов в крови больше, чем у пациентов с нормальным весом [36].

ИЛ4 рассматривается как противовоспалительный цитокин, который подавляет синтез ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО α при РА, ингибирует резорбцию кости, повреждение хряща, неконтролируемую пролиферацию синовиоцитов и, по-видимому, предотвращает появление эрозий [37–41]. Предполагают, что нарастание концентрации ИЛ4 в сыворотке больных РА является компенсаторной реакцией на активацию макрофагов [42].

Выявленная нами взаимосвязь лептина как с ИЛ17, так и с ИЛ4 могла бы отчасти объяснить известное противоречие в течении РА у пациентов с ожирением — большая активность заболевания и недостаточная эффективность ингибиторов ФНО α сочетаются у них с менее выраженными рентгенологическими признаками прогрессирования поражения суставов [43, 44]. Однако в подгруппе с избыточной массой тела и ожирением значимой сохранялась только корреляция уровней лептина и ИЛ17.

В представленной работе обнаружена более высокая концентрация адипонектина в сыворотке крови больных РА по сравнению с контролем. Сходные результаты были получены также другими авторами [17, 18, 20–22, 24, 45]. Адипонектин, по-видимому, обладает противовоспалительными свойствами при сердечно-сосудистых заболеваниях и метаболическом синдроме, но при РА его концентрация не коррелирует напрямую с активностью заболевания [13, 18, 22, 25, 45], что подтверждают и наши данные.

Повышенное соотношение Л/А рассматривается как маркер ИР, в том числе у больных РА [46–48]. При раннем РА до назначения терапии нами отмечено снижение этого показателя по сравнению с контролем. В то же время, как и в других работах, существовала прямая корреляция ИР с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) [49–51]. Кроме того, уменьшение концентрации адипонектина и нарастание соотношения Л/А сопровождалось увеличением содержания МІР1 β .

МІР1 β синтезируется активированными макрофагами и лейкоцитами и вызывает миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. При РА гистохимическое исследование тканей пораженных суставов продемонстрировало выраженную продукцию МІР1 β в синовии в местах инфильтрации лимфоцитами и увеличение экспрессии его гена

в Т-клетках периферической крови и синовиальной жидкости [52]. С другой стороны, у больных с артериальной гипертензией уровень МІР1 β служил предиктором инсультов и других кардиоваскулярных осложнений [53]. Выявленная негативная корреляция МІР1 β с адипонектином подтверждает противовоспалительные и антиатерогенные свойства последнего.

Нами не отмечено взаимосвязи между адипоцитокинами и ИЛ, за исключением ИЛ17 и ИЛ4, хотя в некоторых экспериментальных работах показано, что фибробласты синовиальной оболочки увеличивают продукцию ИЛ6 и ИЛ8 под действием адипонектина и лептина [54–58]. Однако в клинических исследованиях у больных РА столь однозначных результатов получено не было [15, 17, 29, 59].

Таким образом, при РА наблюдается увеличение концентрации адипонектина и снижение — лептина, что следует расценивать как изменение функционального состояния жировой ткани. Корреляции между уровнями адипоцитокинов и ИЛ17, МІР1 β , с одной стороны, свидетельствуют о влиянии жировой ткани на системное воспаление, а с другой — подтверждают участие провоспалительных цитокинов в развитии ИР и ожирения. По-видимому, большое значение, особенно на начальных этапах РА, имеет ИР. Можно предположить, что наличие ИР в дебюте РА сопровождается гиперпродукцией МІР1 β , усилением хемотаксиса лимфоцитов и их дифференцировки по Th17-пути.

Наше исследование является одной из первых пилотных работ по изучению взаимосвязи между адипоцитокинами и про- и противовоспалительными цитокинами при РА. Его важная отличительная особенность — включение пациентов с ранней клинической стадией заболевания до начала терапии. Однако небольшой размер групп и одномоментный дизайн не позволяют сделать окончательные выводы о роли адипоцитокинов, поэтому необходимы дальнейшие исследования для уточнения их значения в патогенезе РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний (зав. лабораторией д.м.н. Е.Н. Александрова) за проведение лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crowson CS, Matteson EL, Davis III JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):71-7. doi: 10.1002/acr.21660
2. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1955-61. doi: 10.1002/1529-0131(199711)40:11<1955::AID-ART6>3.0.CO;2-A
3. Tedeschi SK, Cui J, Arkema EV, et al. Elevated BMI and antibodies to citrullinated proteins interact to increase rheumatoid

- arthritis risk and shorten time to diagnosis: A nested case-control study of women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):692-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.001
4. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.088
 5. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension.* 2010 Oct;56(4):623-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148213
 6. Yang H, Guo W, Li J, et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0166360. doi: 10.1371/journal.pone.0166360. eCollection 2017.
 7. Abdella NA, Mojiminiyi OA, Moussa MA, et al. Plasma leptin concentration in patients with Type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factors and insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:278-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01405.x
 8. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):35-46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.015
 9. Tian G, Liang J-N, Wang Z-Y, Zhou D. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Immunol.* 2014;177:557-70. doi: 10.1111/cei.12372
 10. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001
 11. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658913. doi: 10.1155/2014/658913
 12. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(3):292-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehl361
 13. Ebina K, Fukuhara A, Ando W, et al. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):445-51. doi: 10.1007/s10067-008-1074-y
 14. Giles JT, Allison M, Bingham CO 3rd, et al. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1248-56. doi: 10.1002/art.24789
 15. Klein-Wieringa IR, van der Linden MPM, Knevel R, et al. Baseline Serum Adipokine Levels Predict Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2567-74. doi: 10.1002/art.30449
 16. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1562-8. doi: 10.1136/ard.2011.150813
 17. Rho YH, Solus J, Sokka T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1906-14. doi: 10.1002/art.24626
 18. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2011;50(4):269-75. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4306
 19. Seven A, GЯzel S, Aslan M, Hamuryudan V. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009 May;29(7):743-7. doi: 10.1007/s00296-008-0764-8
 20. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1198-201. doi: 10.1136/ard.2005.046540
 21. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, et al. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Oct;23(5):595-600. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00717.x
 22. Popa C, Netea MG, de Graaf J, et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):724-30. doi: 10.3899/jrheum.080626
 23. Kopec-Medrek M, Kotulska A, Widuchowska M, et al. Plasma leptin and neuropeptide Y concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab, a TNF- α antagonist. *Rheumatol Int.* 2012 Nov;32(11):3383-9. doi: 10.1007/s00296-011-2182-6
 24. Kontny E, Zielinska A, Skalska U, et al. Distinct secretory activity and clinical impact of subcutaneous abdominal adipose tissue in women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Inflammation.* 2017 Feb;40(1):106-16. doi: 10.1007/s10753-016-0459-3
 25. Dessein PH, Norton GR, Badenhorst M, et al. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:461849. doi: 10.1155/2013/461849
 26. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Apr;27(6):537-40. doi: 10.1007/s00296-006-0253-x
 27. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int.* 2008 Apr;28(6):585-91. doi: 10.1007/s00296-007-0480-9
 28. Xibille-Friedmann D, Bustos-Bahena C, Hernandez-Gongora S, et al. Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):930-1. doi: 10.1136/ard.2009.111732
 29. Popa C, Netea MG, Radstake TR, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1195-8. doi: 10.1136/ard.2004.032243
 30. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;16:222-8.
 31. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1692-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200963
 32. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R784-95. doi: 10.1186/ar1733
 33. Насонов Е.И. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных 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
 34. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol.* 2011 Sep;30(9):1201-7. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
 35. Deng J, Liu Y, Yang M, et al. Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3564-73. doi: 10.1002/art.34637
 36. Shoda H, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, et al. Increased serum concentrations of IL-1 beta, IL-21 and Th17 cells in overweight patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:111. doi: 10.1186/s13075-017-1308-y

37. Briolay J, Dechanet J, Blanchard D, et al. Interleukin 4 inhibits polyclonal immunoglobulin secretion and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *J Clin Immunol*. 1992 Jan;12(1):36-44. doi: 10.1007/BF00918271
38. Miossec P, Chomarot P, Dechanet J, et al. Interleukin-4 inhibits bone resorption through an effect on osteoclasts and proinflammatory cytokines in an ex vivo model of bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Dec;37(12):1715-22. doi: 10.1002/art.1780371202
39. Van Roon JA, van Roy JL, Duits A, et al. Proinflammatory cytokine production and cartilage damage due to rheumatoid synovial T helper-1 activation is inhibited by interleukin-4. *Ann Rheum Dis*. 1995 Oct;54(10):836-40. doi: 10.1136/ard.54.10.836
40. Dechanet J, Briolay J, Rissoan MC, et al. IL-4 inhibits growth factor-stimulated rheumatoid synoviocyte proliferation by blocking the early phases of the cell cycle. *J Immunol*. 1993 Nov 1;151(9):4908-17.
41. Lubberts E, Joosten LAB, Chabaud M, et al. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest*. 2000 Jun 15;105(12):1697-710. doi: 10.1172/JCI17739
42. Rivas D, Mozo L, Zamorano J, et al. Upregulated expression of IL-4 receptors and increased levels of IL-4 in rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun*. 1995 Aug;8(4):587-600. doi: 10.1016/0896-8411(95)90010-1
43. Vidal C, Barnette T, Morel J, et al. Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2261-9. doi: 10.3899/jrheum.150224
44. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, et al. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):447-50. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.010
45. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):1885-91. doi: 10.3899/jrheum.080907
46. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2345-9. doi: 10.1007/s00125-009-1508-3
47. Kang Y, Park HJ, Kang MI, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R194. doi: 10.1186/ar4384
48. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010 Dec 13;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
49. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssem M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2010 May;43(7-8):661-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.01.012
50. Müller R, Kull M, Polluste K, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int*. 2017 Jan;37(1):21-7. doi: 10.1007/s00296-016-3464-9
51. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600
52. Robinson E, Keystone EC, Schall TJ, et al. Chemokine expression in rheumatoid arthritis (RA): evidence of RANTES and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 beta production by synovial T cells. *Clin Exp Immunol*. 1995 Sep;101(3):398-407. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03126.x
53. Tatara Y, Ohishi M, Yamamoto K, et al. Macrophage inflammatory protein-1beta induced cell adhesion with increased intracellular reactive oxygen species. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Jul;47(1):104-11. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.012
54. Tang C-H, Chiu Y-C, Tan T-W, et al. Adiponectin Enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an adipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-κB pathway. *J Immunol*. 2007;179(8):5483-5492. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5483
55. Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, et al. Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jan 9;378(2):218-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.11.017
56. Lee YA, Choi HM, Lee SH, et al. Synergy between adiponectin and interleukin-1β on the expression of interleukin-6, interleukin-8, and cyclooxygenase-2 in fibroblast-like synoviocytes. *Exp Mol Med*. 2012 Jul 31;44(7):440-7. doi: 10.3858/emm.2012.44.7.049
57. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, et al. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-κB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal*. 2008 Aug;20(8):1478-88. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.04.003
58. Muraoka S, Kusunoki N, Takahashi H, et al. Leptin stimulates interleukin-6 production via janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):589-95.
59. Olama SM, Senna MK, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int*. 2012 Mar;32(3):683-90. doi: 10.1007/s00296-010-1698-5

Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике

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

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ¹119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2; ²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Дарья Александровна Кусевич; kusevich@inbox.ru

Contact: Daria Kusevich; kusevich@inbox.ru

Поступила 04.04.18

Цель исследования — оценить клиническую эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом 2 нед у больных с активным ревматоидным артритом (РА) через 12 и 24 нед после начала лечения.

Материал и методы. Обследовано 20 больных активным серопозитивным РА, ранее не леченных генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), получивших по две инфузии биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом 2 нед на фоне стабильной терапии метотрексатом (МТ) и глюкокортикоидами (ГК). Для оценки эффективности терапии Ацеллбией® использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR; индекс DAS28), а также индексы активности SDAI и CDAI и критерии Американской коллегии ревматологов (ACR). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28, критериям ACR/EULAR 2011 г. Профиль безопасности (частота всех зарегистрированных неблагоприятных реакций) соответствует данным о безопасности препарата ритуксимаб (Мабтера®).

Результаты и обсуждение. На момент включения DAS28 составлял 5,6 [4,9; 6,8], SDAI — 27,1 [23,0; 39,9] и CDAI — 26,6 [22,2; 37,0]. На 12-й неделе после инициации терапии Ацеллбией® отмечено снижение DAS28 до 4,2 [3,24; 4,75], SDAI до 14,4 [8,5; 20,7] и CDAI до 13,2 [7,9; 19,0], сохранявшееся на 24-й неделе наблюдения ($p < 0,01$). На 12-й неделе частота 20%, 50%, 70% улучшения по критериям ACR составила 70; 55; 5%, на 24-й неделе — 75; 45; 15% соответственно. Хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR на 24-й неделе отмечался соответственно у 25 и 60% пациентов. Ремиссия к 24-й неделе по DAS28 была достигнута у 4 (20%) пациентов, по SDAI — у 2 (10%), по CDAI — у 1 (5%); низкая активность болезни по DAS28 (2,6–3,2) отмечалась у 4 (20%) пациентов, по SDAI — у 5 (25%), по CDAI — у 6 (30%); высокая активность по SDAI и CDAI сохранялась у 3 (15%) больных. Критериям ремиссии ACR/EULAR 2011 г. на 24-й неделе соответствовали два пациента (10%).

Заключение. Биоаналог ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным серопозитивным РА клинически эффективен и сопоставим по профилю безопасности с данными исследований низких доз (500 мг) оригинального препарата Мабтера® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария), в том числе в качестве «первого» ГИБП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; Ацеллбия®; DAS28; SDAI; CDAI; ремиссия заболевания. **Для ссылки:** Кусевич ДА, Авдеева АС, Рыбакова ВВ и др. Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):703-708.

CLINICAL EFFICACY OF THE RITUXIMAB BIOSIMILAR ACELLBIA® 600 MG IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS IN CLINICAL PRACTICE Kusevich D.A.¹, Avdeeva A.S.², Rybakova V.V.¹, Chichasova N.V.^{1,2}, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to evaluate the clinical efficacy of the rituximab biosimilar Acellbia® at a dose of 600 mg intravenously at a 2-week interval in patients with active rheumatoid arthritis (RA) 12 and 24 weeks after initiation of treatment.

Subjects and methods. Examinations were made in 20 active seropositive RA patients who had not been previously treated with biological agents (BAs), but received two infusions of the rituximab biosimilar Acellbia® at a dose of 600 mg intravenously at a 2-week interval during stable therapy with methotrexate (MT) and glucocorticoids (GCs). The European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria (Disease Activity Score 28 (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), and Simplified Disease Activity Index) and the American College of Rheumatology (ACR) criteria were used to evaluate the efficiency of Acellbia® therapy. Disease remission was identified by DAS28 and 2011 ACR/EULAR criteria. The safety profile (the frequency of all reported adverse events) corresponds to the data on the safety of rituximab (MabThera®).

Results and discussion. At the time of inclusion, median DAS28 was 5.6 [4.9; 6.8], SDAI — 27.1 [23.0; 39.9], and CDAI — 26.6 [22.2; 37.0]. At week 12 after initiation of Acellbia® therapy, they decreased to 4.2 [3.24; 4.75], 14.4 [8.5; 20.7], and 13.2 [7.9; 19.0] respectively, which remained at 24-week follow-up ($p < 0.01$). At week 12, the frequencies of ACR 20%, 50%, 70% improvements were 70, 55, and 5%; at week 24, these were 75, 45, and 15%, respectively. A good or moderate EULAR response at week 24 was observed in 25 and 60% of patients, respectively. At week 24, DAS28, SDAI, and CDAI remissions were achieved by 4 (20%), 2 (10%), and 1 (5%); low disease activity — by 4 (20%), 5 (25%), and 6 (30%) patients, respectively; high disease activity as measured by SDAI and CDAI remained in 3 (15%) patients. Two patients (10%) met the 2011 ACR/EULAR remission criteria at 24 weeks.

Conclusion. The rituximab biosimilar Acellbia® 600 mg used in patients with active seropositive RA is clinically effective and comparable in the safety profile as shown in investigations of the brand-name MabThera® (F. Hoffman-La Roche Ltd., Switzerland) at a low dose (500 mg), as well as the first BA.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab; Acellbia®; DAS28; SDAI; CDAI, disease remission.

For reference: Kusevich DA, Avdeeva AS, Rybakova VV, et al. Clinical efficacy of the rituximab biosimilar Acellbia® 600 mg in patients with active rheumatoid arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):703–708 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-703-708

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и ассоциированное с широким спектром коморбидных заболеваний [1, 2]. Одним из механизмов иммунопатогенеза РА является патологическая активация В-клеток, ведущая к гиперпродукции «патогенных» аутоантител (ревматоидные факторы — РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП — и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, включая интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α — ФНО α , интерлейкин 12 и др.) [3–5]. Это послужило теоретической базой для успешного применения препарата ритуксимаб (РТМ; химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов) при РА [6, 7]. Эффективность и безопасность РТМ как у пациентов с развернутым РА, резистентным к базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам ФНО α , так и у пациентов с ранним РА в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) подтверждена в многочисленных широкомаштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) [6–8], метаанализах [9–11], регистрах [12–15]. Это позволило рассматривать РТМ как высокоэффективный ГИБП и рекомендовать его для лечения РА при определенных показаниях в 2010–2013 гг., а с 2016 г. — в качестве «первого» ГИБП [16, 17]. В 2017 г. был зарегистрирован для лечения РА препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) разработанный российской биотехнологической компанией «БИОКАД» [18]. В 2016 г. в исследовании BIORA [19] проведено сравнение препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА, которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность. На основании рекомендаций по режиму дозирования РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м²), с учетом средней площади поверхности тела взрослого человека 1,6–1,7 м² [20], за курсовую дозу был выбран режим дозирования Ацеллбии® по 600 мг с интервалом 2 нед. В РПКИ ALTErra (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis) [21] установлено, что эффективность комбинированной терапии метотрексат (МТ) + Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) достоверно выше, чем МТ + плацебо у больных с активным РА, ранее не получавших ГИБП.

Следует отметить, что данные исследования BIORA [19] с учетом отсутствия различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности полных курсовых доз препаратов Ацеллбия® и Мабтера® позволяют считать дозу исследуемого биоаналога РТМ 600 мг эквивалентной дозе оригинального препарата 500 мг.

Данные о возможности эффективного применения низких доз оригинального препарата РТМ (500 мг) [10,

15], составляющих половину рекомендованной по инструкциям курсовой дозы [22, 23], при высокой стоимости ГИБП обуславливают широкий интерес к возможности выбора различных доз РТМ в рутинной клинической практике.

Данное сообщение посвящено оценке клинической эффективности биоаналога РТМ (Ацеллбии®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом 2 нед, у больных с активным РА через 12 и 24 нед после начала лечения. Оценка динамики уровня клеточных и тканевых биомаркеров и их взаимосвязи с ультразвуковыми признаками синовита, а также уточнение их роли в контроле активности РА и мониторинге эффективности анти-В-клеточной терапии будут освещены в наших следующих публикациях.

Материал и методы

В исследование включено 20 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [24], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2016 по 2017 г. (табл. 1).

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, умеренные функциональные нарушения. Все больные получали МТ в стабильной дозе (Me дозы 15 [10–17,5] мг/нед) ≥ 4 нед; допускалась терапия глюкокортикоидами до 10 мг/сут в перерасчете на преднизолон, которую получали 10 (50%) больных.

Всем больным проведено по две инфузии Ацеллбии® в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR, индекс DAS28 [25], критерии ACR [26], а также значения комбинированных индексов активности SDAI и CDAI [27]. Отдельно анализировалась динамика комбинированных индексов у всей группы больных и у пациентов с хорошим/удовлетворительным ответом по критериям EULAR (табл. 2). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28 и по критериям ACR/EULAR [28]. Функциональное состояние больных оценивалось с помощью опросника HAQ. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с определением: СОЭ по Вестегрену (норма ≤ 30 мм/ч), уровня СРБ (верхняя граница нормы — ВГН — 5 мг/л) и IgM РФ (ВГН — 15 МЕ/мл) определялись методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Определение концентрации АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реагентов (Axis-Shield, Великобритания; ВГН — 5,0 ЕД/мл). Выделяли высокопозитивные ($>15,0$ ЕД/мл), низкопозитивные (5,0–15,0 ЕД/мл) и не-

готивные ($\leq 5,0$ ЕД/мл) значения концентрации АЦЦП. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., 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 (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у большинства больных отмечалась высокая (DAS28-СОЭ $\geq 5,1$; 75%, $n=15$) и умеренная (DAS28-СОЭ 3,2–5,1; 25%, $n=5$) активность РА: медиана (Me) DAS28-СОЭ составила 5,63 [4,92; 6,79], DAS28-СРБ – 3,28 [2,89; 4,16], SDAI – 27,1 [23,0; 39,9] и CDAI – 26,6 [22,2; 37,0], маркеров острой фазы воспаления: СОЭ – 45 [19; 80] мм/ч, СРБ – 12,3 [8,9; 45,2] мг/мл и индекса HAQ – 1,75 [1,18; 2,26]. На фоне лечения наблюдалось

Таблица 1 Характеристика больных ($n=20$)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	2 (10)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [54; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	39,5 [21; 84]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	2 (10)
II	13 (65)
III	4 (20)
IV	1 (5)
Функциональный класс, n (%):	
I	4 (20)
II	11 (55)
III	5 (25)
IV	0
Активность РА по DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]:	5,64 [4,93; 6,8]
умеренная, n (%)	5 (25)
высокая, n (%)	15 (75)
CDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	26,6 [22,25; 37]
SDAI Me [25-й; 75-й перцентили]	27,17 [23,08; 39,9]
СОЭ (W), мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	45 [19,5; 80]
СРБ, мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [8,9; 42,5]
ЧПС28, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 12]
ЧБС28, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 13]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	197 [83,2; 492,5]
Позитивность по РФ, n (%)	18 (90)
АЦЦП, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	161,75 [98,35; 300]
Позитивность по АЦЦП, n (%)	20 (100)
Боль, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 82,5]
ООСЗ пациентом, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [47,5; 77,5]
ООСЗ врачом, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	57,5 [50; 67,5]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,75 [1,18; 2,26]

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, СРБ – С-реактивный белок.

быстрое и достоверное снижение активности заболевания (рис. 1–4; см. табл. 2). Выявлено снижение уровня лабораторных маркеров активности воспаления (СРБ и СОЭ) – через 12 нед ($p < 0,01$), с сохранением статистически значимых различий через 24 нед ($p < 0,05$) после инициации терапии Ацеллбией®. Тенденция к увеличению уровня гемоглобина сохранялась в течение всего периода наблюдения у всех больных, однако различия оказались статистически значимыми только в группе пациентов с хорошим/удовлетворительным ответом ($p < 0,001$). У всех пациентов индексы DAS28, CDAI, SDAI снижались на 12-й неделе, с выходом на плато к 24-й неделе, в сравнении с исходным значением ($p < 0,001$). Снижение индекса активности DAS28 $\geq 1,2$ к 24-й неделе наблюдения после первого курса было отмечено у 60%. Всего на 24-й неделе хороший/удовлетворительный ответ по критериям EULAR отмечался у 85% пациентов; у 15% эффект отсутствовал.

Снижение активности сопровождалось улучшением функционального состояния пациентов. Индекс HAQ с 1,75 снизился через 12 и 24 нед до 0,93 и 0,87 соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, 25% больных к 24-й неделе наблюдения имели «популяционные» значения HAQ ($\leq 0,5$). Клинически значимое снижение индекса HAQ более чем на 0,22 отмечено у 70% больных на 24-й неделе.

Ремиссия к 24-й неделе по DAS28-СОЭ была достигнута у 4 (20%) пациентов, по DAS28-СРБ – у 12 (60%), по SDAI – у 2 (10%), по CDAI – у 1 (5%); низкая активность болезни по DAS28-СОЭ отмечалась у 4 (20%) паци-

Таблица 2 Динамика острофазовых показателей и комбинированных индексов активности, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Мес	Все больные ($n=20$)	
		Хороший/удовлетворительный ($n=17$) ¹	
DAS28-СОЭ	0	5,6 [4,9; 6,7]	5,6 [5,24; 6,9]
	12	4,2 [3,2; 4,7]*	4,1 [2,6; 4,4]*
	24	4,1 [3,1; 4,6]*	3,7 [3,1; 4,5]*
DAS28-СРБ	0	3,2 [2,8; 4,1]	3,6 [3,0; 4,3]
	12	2,7 [2,4; 3,4]**	2,7 [2,4; 3,4]**
	24	2,1 [1,3; 2,4]**	1,9 [1,2; 2,2]**
CDAI	0	26,6 [22,5; 37,0]	30,0 [24,7; 38,0]
	12	13,2 [7,9; 19,0]**	12,8 [7,9; 18,9]*
	24	11,6 [8,0; 17,5]*	10,5 [6,5; 13,2]*
SDAI	0	27,1 [23,0; 39,9]	35,5 [25,5; 42,4]
	12	14,4 [8,5; 20,7]**	13,6 [8,5; 19,7]*
	24	13,4 [8,2; 18,0]*	11,6 [7,02; 15,0]*
СОЭ (W), мм/ч	0	45,0 [19,5; 80,0]	50,0 [24,0; 73,0]
	12	20,0 [16,0; 38,0]**	20,0 [16,0; 36,0]**
	24	21,5 [12,0; 31,0]**	20,0 [12,0; 32,0]**
СРБ, мг/мл	0	12,3 [8,9; 45,2]	14,4 [9,2; 44,4]
	12	4,9 [2,2; 11,3]**	4,7 [2,4; 8,6]**
	24	4,9 [1,9; 21,9]**	4,9 [2,6; 14,3]**
Hb, г/л	0	123 [107; 135]	127 [105; 137]
	12	122 [115; 132]	124 [114; 132]
	24	130 [118; 137]	128 [118; 137]*
HAQ	0	1,75 [1,18; 2,26]	1,75 [0,93; 2,26]
	12	0,93 [0,68; 1,37]*	0,875 [0,62; 1,12]**
	24	0,87 [0,56; 1,18]*	0,872 [0,56; 1]**

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$. ¹ У трех пациентов ответ по критериям EULAR отсутствовал.

ентов, по DAS28-СРБ – у 4 (20%), по SDAI – у 5 (25%), по CDAI – у 6 (30%). К концу наблюдения высокая активность по индексам DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ не регистрировалась. Критериям ремиссии ACR/EULAR на 24-й неделе соответствовали два пациента (10%).

На 12-й неделе исследования доля больных, достигших 20%; 50% и 70% улучшения согласно критериям ACR (ACR20/50/70), составила 70; -55 и -5%, на 24-й неделе – 75; 45 и 15% соответственно (рис. 5).

За весь период исследования серьезных неблагоприятных реакций не отмечалось, летальных исходов не было. Инфузионные реакции отмечались у 20% больных (n=4): у троих – легкой степени: першение в горле (n=2), озноб (n=1) и у одного – умеренной степени (артериальная гипертензия). По мнению исследователей, подъем артериального давления, потребовавший лекарственной терапии, не связан с применением препарата Ацеллбия®.

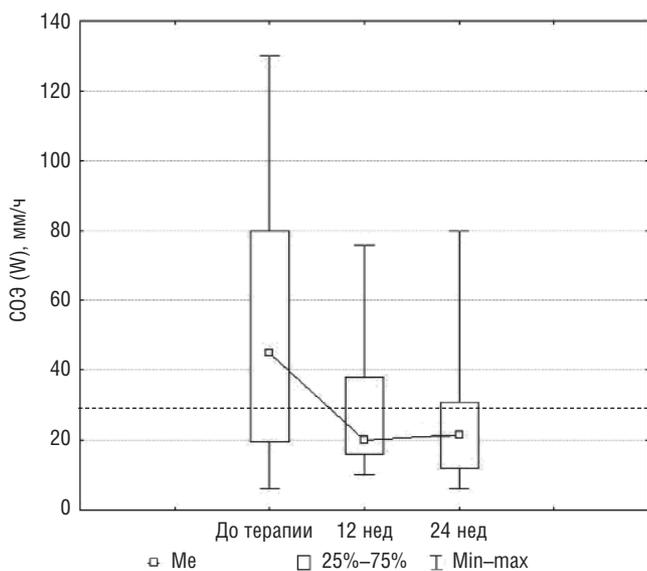


Рис. 1. Динамика СОЭ. Пунктирной линией показана ВГН (здесь и на рис. 2)

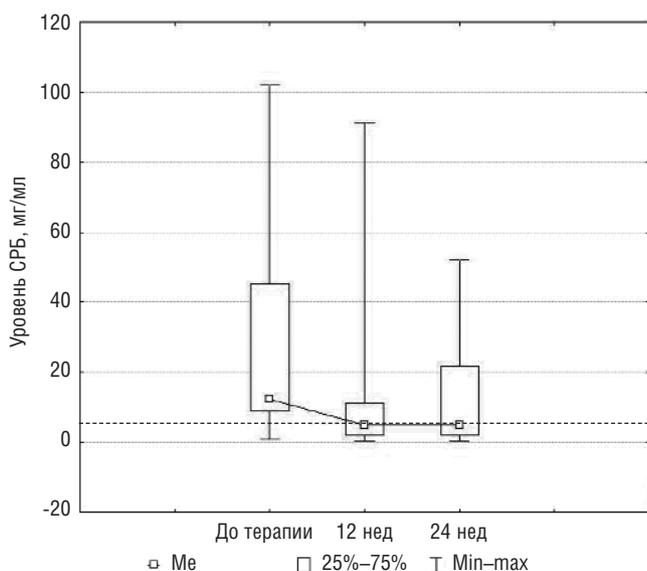


Рис. 2. Динамика уровня СРБ

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что через 12 нед после начала терапии Ацеллбией® у больных РА, наряду с быстрым развитием клинического эффекта, наблюдается нормализация лабораторных показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ). Нормализация сывороточной концентрации СРБ отмечалась к 12-й неделе применения Ацеллбии® у 10 (50%) и на 24-й неделе – у 11 (55%) пациентов. СОЭ нормализовалась на 12-й неделе у 14 (70%) и к 24-й неделе – у 15 (75%) пациентов. Применение различных индексов для оценки активности РА обусловлено в том числе данными о недостаточной информативности каждого из них в отдельности: так, DAS28-СОЭ в исследованиях М. Fleischmann и соавт. [29] был значимо выше значения DAS28-СРБ. Около 25% больных к 24-й неделе наблюдения имели популяционные показатели функционального состояния (HAQ от 0 до 0,5).

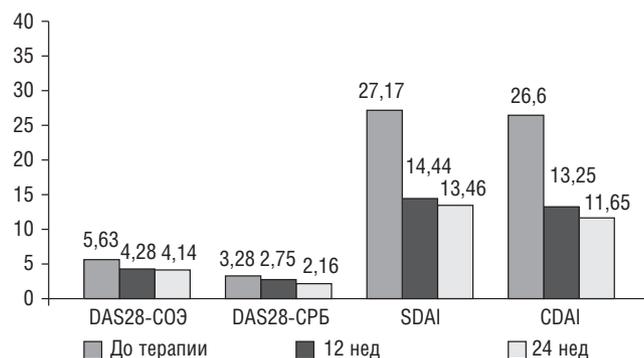


Рис. 3. Динамика индексов активности РА через 12 и 24 нед после инфузии РТМ (n=20)

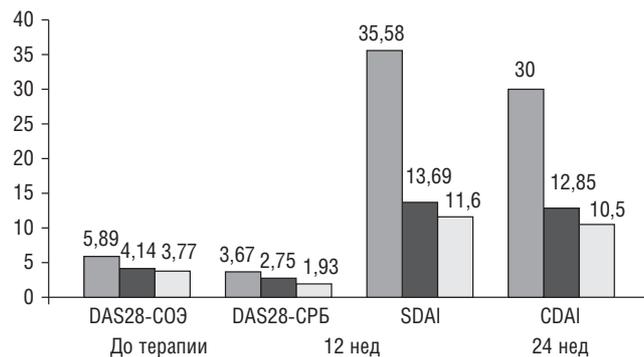


Рис. 4. Динамика индексов РА после 12 и 24 нед наблюдения у пациентов с хорошим/удовлетворительным ответом по критериям EULAR (n=17)

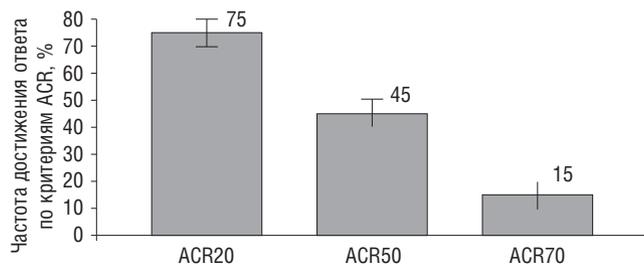


Рис. 5. Эффективность терапии по критериям ACR к 24-й неделе

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования ORBIT [30], в котором впервые проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности ГИБП с разными механизмами действия (с подавлением В-клеточного компонента иммунопатогенеза РА или активности центрального «провоспалительного» цитокина – ФНО α) у пациентов с РА, ранее не получавших ГИБП. В данной работе не было выявлено статистически значимых различий по эффективности: через 12 мес динамика DAS28-СОЭ от исходного значения составила $-2,6\pm 1,4$ в группе, получавшей РТМ, и $-2,4\pm 1,5$ в группе ингибитора ФНО α ($p>0,34$). Профиль безопасности также был сопоставим: частота неблагоприятных реакций составила 5,6 и 3,3% соответственно. На основании этих данных в 2016 г. были внесены изменения в рекомендации [16], и РТМ встал в один ряд с другими ГИБП как препарат первой линии.

Выбор одного режима введения Ацеллбии® (600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед) позволяет сравнить данные, полученные в настоящей работе и в исследовании ALTERRA [21]: так, эффективность (частота ACR20/50/70) терапии Ацеллбией® в исследовании ALTERRA на 24-й неделе составила 65,7; 28,4 и 12,8%, а у наших больных – 75; 45 и 15% соответственно. Таким образом, биоаналог РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг у больных активным серопозитивным РА клинически эффективен и может рассматриваться в качестве «первого» ГИБП у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. Полученные данные требуют изучения динамики биомаркеров и уточнения алгоритмов назначения низких доз препарата Ацеллбия® в качестве индукционной и поддерживающей терапии.

Заключение

Изучение сравнительной эффективности лечения низкими дозами РТМ и стандартного курса терапии ингибитором ФНО α у пациентов с активным серопозитивным РА, в том числе в качестве «первого» ГИБП, может повлиять на тактику ведения и выбор схемы терапии больных в рутинной клинической практике.

Прозрачность исследования

Спонсор исследования – 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 получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Moura RA, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid orchestra. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2012 Dec;43(3):281-91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y
- Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
- 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 agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55-93 [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. 55-93 (In Russ.)].
- Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheum Ther*. 2015;2:99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
- De Lemos LLP, de Oliveira Costa J, de Avila Machado MA, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systemic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:220-30. doi: 10.1016/j.rbr.2013.08.001
- Lopez-Olivo MA, Amezaiga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279
- Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043
- Wendler J, Burmester GR, Sörensén H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R80. doi: 10.1186/ar4521
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
- 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;0:1-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- 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*. 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Инструкция по медицинскому применению для лекарственного препарата для медицинского применения Ацеллбия. Рег. номер ЛП-002420. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8350c8a-fb9f-4894-903a-cd3e3c43fbd2&t=f82b8a2b-7842-4663-950c-24c4356d1a4b [INSTRUCTION for medical use of the preparation

- AcellBia, biosimilar rituximab (BCD-020). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8350c8a-fb9f-4894-903a-cd3eec43fbd2&t=f82b8a2b-7842-4663-950c-24c4356d1a4b (In Russ.).
19. 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(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 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. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зонова 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
 22. 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(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
 23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мабтера Рег. номер П N013127/01. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36050568-c23a-4889-973e-cbdea7b5dc90&t=f7517782-428f-44c2-9391-cef54615b21d [INSTRUCTION for medical use of the preparation Mabthera (rituximab). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36050568-c23a-4889-973e-cbdea7b5dc90&t=f7517782-428f-44c2-9391-cef54615b21d (In Russ.)].
 24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
 25. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42:244-57. doi: 10.1093/rheumatology/keg072
 26. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35. doi: 10.1002/art.1780380602
 27. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:796-806. doi: 10.1186/ar1740
 28. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573-86. doi: 10.1002/art.30129
 29. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, et al. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open*. 2017;3(1):e000382. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000382
 30. Porter D, van Melckebeke J, Dale J. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9

Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Овсянникова О.Б.

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: Людмила Александровна Гарзанова;
lyuda-garzanova@yandex.ru

Contact: Lyudmila Garzanova;
lyuda-garzanova@yandex.ru

Поступила 20.06.18

В настоящее время накоплено большое количество данных о применении ритуксимаба (РТМ) при системной склеродермии (ССД), в основном описывающих его позитивное влияние на кожный фиброз и поражение легких. Однако информации о влиянии РТМ на другие органы и системы, а именно – на поражение сердца при ССД, пока недостаточно.

Цель исследования – оценить динамику признаков поражения сердца у больных ССД через год после инициации терапии РТМ.

Материал и методы. В статье приведены данные об изменении кардиальных нарушений у 71 больного ССД через год после назначения РТМ.

Результаты и обсуждение. Частота нарушений ритма и проводимости сердца, а также диастолической дисфункции не изменилась. В то же время в динамике на фоне снижения общей активности заболевания отмечалось достоверное увеличение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка и уменьшение выраженности одышки, что коррелировало с улучшением легочной функции (достоверное увеличение форсированной жизненной емкости легких). Детально рассмотрены результаты лечения трех больных с преимущественным поражением сердца, связанным с ССД (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь были исключены). У них отмечалась отчетливая положительная динамика в виде нарастания ФИ, уменьшения выраженности нарушений ритма сердца, уменьшения хронической сердечной недостаточности, улучшения качества жизни, а также продемонстрирована синхронность снижения активности заболевания, уменьшения выраженности индурации кожных покровов, улучшения функции легких и стабилизации систолического давления в легочной артерии.

Заключение. РТМ в комплексе с традиционной терапией можно рассматривать как потенциально эффективный препарат для лечения поражения сердца при ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; поражение сердца; ритуксимаб.

Для ссылки: Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):709-715.

EFFECT OF RITUXIMAB ON HEART INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS Garzanova L.A., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.

As of now, there has been a great body of data on the use of rituximab (RTM) in systemic sclerosis (SS), mainly on its positive effect on skin fibrosis and lung injury. However, information is still scarce about the effect of RTM on other organs and systems, namely the heart affected by SS.

Objective: to assess the time course of changes in the signs of heart involvement in SS patients one year after initiation of RTM therapy.

Subjects and methods. The paper gives data on changes in cardiac disorders in 71 patients with SS one year after the prescription of RTM.

Results and discussion. The rate of cardiac rhythm and conduction disorders and diastolic dysfunction was unchanged. At the same time, a significant increase in left ventricular ejection fraction (EF) and a reduction in the severity of dyspnea was achieved, which correlated with improved lung function (a significant rise in forced vital capacity). The results of treatment in three patients with predominant heart involvement associated with SS (coronary heart disease and hypertension were ruled out) were considered in detail. These patients displayed pronounced positive changes as increased EF, less severe cardiac arrhythmias, reduced chronic heart failure, better quality of life, as well as the synchronicity of lower disease activity, less skin induction, improved lung function, and stabilized pulmonary artery systolic pressure.

Conclusion. RTM in combination with traditional therapy can be considered as a potentially effective drug for the treatment of heart involvement in SS.

Keywords: systemic scleroderma; heart involvement; rituximab.

For reference: Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):709-715 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-709-715

Системная склеродермия (ССД) – ауто-иммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легких, сердца, почек, пищеварительного тракта), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. Пора-

жение сердца при ССД – одна из частых и неблагоприятных локализаций патологического процесса, занимающая ведущее место среди причин внезапной смерти больных. В основе кардиальной патологии лежат свойственные заболеванию фиброз, поражение мелких сосудов и нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии миокарда при

интактности основных коронарных артерий [1]. Поражение сердца может занимать ведущее место в общей картине болезни, но иногда оно остается недиагностированным, что затрудняет оценку его истинной частоты, которая составляет 15–35% и зависит от применяемых методов диагностики [2]. При проведении аутопсий у больных ССД почти в половине случаев выявляются некроз сократительных элементов мышечных волокон, реперфузионные изменения, фиброз миокарда обоих желудочков при отсутствии патологии коронарных артерий [3, 4]. Клинически манифестное поражение сердца чаще возникает в ранней стадии диффузной формы болезни и редко бывает изолированным. Характерно его сочетание с периферическим миозитом.

Спектр клинических проявлений кардиальной патологии, ассоциированной с ССД, достаточно широк и варьирует от бессимптомного течения до состояний, приводящих к высокой смертности. Поэтому ее ранняя диагностика и своевременная терапия имеют важное значение [5]. К проявлениям поражения сердца относят: фиброз миокарда желудочков, приводящий к систолической и диастолической дисфункции, нарушения ритма (суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы) и проводимости (удлинение интервала $P-Q$, дефекты внутривентрикулярной проводимости и блокады ножек пучка Гиса), миокардит и снижение фракции изгнания, перикардит (адгезивный, реже экссудативный), сердечную недостаточность [5]. В исследовании D.C. Lee и соавт. [6] было показано, что диффузный фиброз миокарда, выявленный при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у больных ССД, коррелирует со значениями кожного счета по Роднану, что подтверждает концепцию синергичного течения фиброза кожи и внутренних органов.

Миокардиальный фиброз предрасполагает к развитию нестабильности миокарда: более чем у 30% пациентов развиваются суправентрикулярные аритмии, включая фибрилляцию и трепетание предсердий, пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию [3, 4]. Примерно у 60% больных ССД наблюдаются желудочковые нарушения ритма. Преждевременные сокращения желудочков ассоциируются с 50% смертностью по сравнению с 8% у пациентов без эктопии. У больных ССД также повышен риск развития нестабильности миокарда вследствие фиброза синусового узла и ножек пучка Гиса. При проведении электрофизиологического исследования у пациентов с ССД выявляются диффузное поражение проводящей системы сердца и повышение риска тахикардий [3, 4].

По данным отечественных авторов, при поражении сердца, ассоциированном с ССД, среди нарушений ритма превалирует потенциально опасная в отношении развития злокачественной аритмии и внезапной сердечной смерти желудочковая экстрасистолия высокой градации по классификации Лауна (у 36% больных) [7]. При диффузной форме заболевания желудочковая экстрасистолия выражена более ярко, чем при лимитированной, что соответствует данным зарубежных авторов [8].

Помимо поражения сердца вследствие ССД, у части больных кардиальная патология развивается как сопутствующее заболевание и вызвана, в частности, атеросклеротическим поражением сосудов. Механизмы раз-

вития атеросклероза при ССД недостаточно изучены, они связаны как с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и с характерными для болезни повреждениями эндотелия, системным воспалением низкой степени выраженности и иммунологическими нарушениями [9]. В исследованиях последних лет, направленных на изучение субклинического атеросклероза при ССД, показаны противоречивые результаты. До сих пор остается неясным, происходит ли ускоренное развитие атеросклероза при ССД и имеет ли он более высокую распространенность, чем у здоровых людей [10].

Достаточно сложно дифференцировать поражение сердца, связанное с ССД, и ишемическую болезнь сердца (ИБС), для этого требуется расширенное обследование больных. Кроме атеросклероза и ИБС, проявления кардиальной патологии при ССД могут быть обусловлены легочной артериальной гипертензией, системной артериальной гипертензией на фоне поражения почек, гипертонической болезнью или других коморбидных состояний с вовлечением сердца. Нередко это создает полиморфную картину выраженной кардиомиопатии сложного генеза, для интерпретации которой необходимо детальное обследование и совместное с кардиологом ведение больных.

Поражение сердца при ССД влияет на прогноз заболевания в целом. При проведении метаанализа, включившего 2691 пациента с достоверным диагнозом ССД, показана общая смертность 27% (при среднем периоде наблюдения 7,3 года), при этом 29% смертей были связаны с сердечно-сосудистыми причинами [11].

Лечение поражения сердца, ассоциированного с ССД, осуществляется в рамках курации заболевания в целом, обычно глюкокортикоидами (ГК) и/или иммуносупрессантами с привлечением всего арсенала сердечно-сосудистых препаратов, учитывая их индивидуальные эффекты, такие как снижение потребления миокардом кислорода, противоритмическое и вазодилатирующее действие, улучшение диастолической функции миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке без снижения сердечного выброса.

В особых случаях, когда в клинической картине преобладает тяжелое поражение сердца, а стандартная терапия не оказывает достаточного эффекта, возникает необходимость рассмотреть альтернативные варианты лечения. Хотя механизмы, лежащие в основе развития ССД, остаются не до конца изученными, данные целого ряда исследований подтверждают участие В-лимфоцитов в патогенезе воспалительных процессов и фиброобразования при ССД [12]. Ключевая роль В-клеток делает перспективным применение анти-В-клеточной терапии при ССД [12]. К настоящему времени накоплены данные об успешном применении препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-клеток – CD20. У больных ССД РТМ уменьшает индукцию кожных покровов и выраженность легочного фиброза [13–15]. Однако в опубликованных работах влияние РТМ на поражение сердца при ССД освещено недостаточно. Целью настоящего исследования была оценка динамики признаков поражения сердца у больных ССД через год после инициации терапии РТМ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В исследование включен 71 пациент с ССД (59 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 17 до 66 лет и с длительностью болезни от 1 года до 30 лет. У всех больных диагноз соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [16]. У большинства пациентов (42 из 71) диагностирована диффузная форма ССД. Продолжительность болезни высчитывали от времени появления первого «не-Рейно» симптома. Основные клинические параметры больных отражены в табл. 1. Особенность данной группы заключалась в том, что в нее входили достаточно тяжелые больные с факторами неблагоприятного прогноза заболевания, интерстициальным поражением легких (82% больных) и недостаточным эффектом предыдущей базисной терапии ГК и/или иммуносупрессантами, в связи с чем дополнительно назначали РТМ. В группе не было больных с первичной легочной артериальной гипертензией, у 9 человек обнаружено повышение систолического давления в легочной артерии >45 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне интерстициального поражения легких. Среди коморбидной патологии также присутствовали ИБС (n=7) и артериальная гипертензия (n=15). Всем пациентам проводилось динамическое обследование, включавшее электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, спирографию, определение диффузионной способности легких (ДСЛ), мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК), холтеровское мониторирование ЭКГ (при наличии показаний). РТМ вводили с премедикацией (125–250 мг метилпреднизолона внутривенно) по 500–1000 мг за одно введение.

В динамике на фоне терапии оценены следующие параметры, отражающие поражение сердечно-сосудистой системы: нарушение ритма и проводимости сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка, фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ. Выраженность одышки оценивали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [17]. Активность ССД определяли с помощью индекса активности болезни [18]. Для оценки выраженности кожного синдрома использовали модифицированный метод кожного счета [19]. Все пациенты заполняли опросники качества жизни HAQ [20] и проходили тест 6-минутной ходьбы (норма – более 550 м). Результаты исследования обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), Biostat. Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

Выраженность признаков поражения сердца у больных ССД и их изменения на фоне терапии РТМ пред-

ставлены в табл. 2. В динамике на фоне отчетливого снижения общей активности заболевания отмечено достоверное увеличение ФИ, уменьшение выраженности одышки, что сопровождалось улучшением легочной функции (достоверное увеличение форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ). Однако частота нарушений ритма и проводимости сердца, а также диастолической дисфункции не изменилась.

В данной группе превалировало интерстициальное поражение легких (82%), однако у трех больных ведущим проявлением было поражение сердца, поэтому, учитывая, что об эффекте РТМ на кардиальную патологию известно мало, эти клинические случаи рассмотрены подробнее. Все больные обследованы кардиологом, признаков ИБС и артериальной гипертензии у них не было выявлено, в связи с чем поражение сердца расценено как связанное с ССД.

Наблюдение 1. Пациентка – женщина с диффузной формой ССД. Больна с декабря 2005 г. (с 38 лет), в дебюте отмечались синдром Рейно, уплотнение кожи кистей, лица, артралгии, затруднения при проглатывании пищи, дистальные язвы. Диагноз ССД был установлен в ноябре 2006 г., назначены преднизолон в дозе 15 мг/сут, пеницилламин 500 мг/сут, на фоне чего отмечался положительный

Таблица 1 Общая характеристика больных (n=71)

Параметры	Значение
Возраст, годы, M±σ	46±13
Женский пол, n (%)	59 (83)
Форма ССД, n (%):	
лимитированная	24 (34)
диффузная	42 (59)
перекрестная	5 (7)
Длительность заболевания, годы, M±σ	5,6±4,4
Длительность наблюдения, мес, M±σ	13±2
Средняя доза преднизолона, мг/сут, M±σ	12±4
Число пациентов, принимавших иммуносупрессанты, n (%)	32 (45)
Суммарная доза РТМ, г, M±σ	1,4±0,6

Таблица 2 Динамика показателей сердечной функции на фоне терапии РТМ

Показатели	До лечения РТМ	Через 12 мес
Индекс активности заболевания, баллы, M±σ	2,81±1,78*	1,32±1,18*
ФЖЕЛ, % от должного, M±σ	77,3±19,9**	82,5±20,6**
ДСЛ, % от должного, M±σ	47,6±18,3	47,7±16,4
Нарушения ритма, n (%)	31 (43)	30 (42)
Нарушения проводимости, n (%)	29 (40,8)	29 (40,8)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	29 (40,8)	28 (39,4)
Фракция изгнания, средняя, %, M±σ	62,1±7,49***	63,6±7,32***
СДЛА, среднее, мм рт. ст., M±σ	33,7±11,6	34,0±9,4
Одышка, n (%)	62 (87)	57 (80)
Одышка по НУНА, n (%):		
нет	7 (10,0)	10 (14,0)
1-я степень	9 (12,6)	8 (11,2)
2-я степень	37 (52,1)	42 (59,1)
3-я степень	18 (25,3)	10 (14,0)
4-я степень	0	1 (1,4)

Примечание. * – p=0,001; ** – p=0,0004; *** – p=0,02.

эффект, доза преднизолона снижена до 5 мг/сут. Стабилизация состояния сохранялась до декабря 2012 г. С этого периода – ухудшение в виде появления нарушений ритма сердца (клинически и по данным ЭКГ). В течение 2013 г. получала комбинированную терапию – преднизолон 15 мг/сут, иммуносупрессанты (метотрексат 10 мг/нед, затем циклофосфамид – ЦФ – суммарно 4 г), антиаритмическую терапию (сотагексал) с недостаточным эффектом. При первом осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2013 г. отмечены гиперпигментация и диффузное уплотнение кожи, дисциальные язвочки и сгибательные контрактуры пальцев кистей, признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2А стадии, артериальное давление (АД) – 90/60 мм рт. ст. *HAQ* – 1,875 балла, индекс активности заболевания – 3,5 балла. Обнаружены антитела к топоизомеразе 1 (АТ к *Scl-70*) >200 Ед/мл (при норме <25 Ед/мл), антинуклеарный фактор (АНФ *her-2*) – 1/1280 нуклеолярный тип (при норме <1/160). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле *EPI* – 110 мл/мин. По данным капилляроскопии выявлен поздний активный склеродермический тип изменений, ЭКГ – пароксизмальная тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 127 в 1 мин, ЭхоКГ – диффузный гипокинез миокарда левого желудочка, дилатация правого предсердия, уплотнение листков перикарда, адгезивный перикардит, МСКТ ОГК – умеренные интерстициальные изменения в задних субплевральных отделах легких. Было инициировано введение РТМ, по схеме 500–1000 мг 1 раз в 12 мес (суммарная доза к августу 2017 г. – 4 г). Продолжала принимать преднизолон в дозе 12,5 мг/сут, сосудистую терапию. Рекомендован прием микофенолата мофетила (ММФ), однако рекомендация не была выполнена.

Динамика состояния на фоне терапии через 1 год (декабрь 2014 г.) – кожный счет снизился с 11 до 9 баллов, ХСН 2А, *HAQ* – 1,25 балла, индекс активности заболевания – 1 балл, ФИ ЛЖ увеличилась с 36 до 58%, одышка по NYHA уменьшилась с 3 до 2, по данным холтеровского мониторинга ЭКГ – число наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) сократилось с 68 629 до 7133, пауз – с 276 до 0. При спирографии отмечалось увеличение ФЖЕЛ с 95,8 до 120,5%, ДСЛ – с 58,9 до 66,8%. С января 2015 г. к терапии

был добавлен ММФ 2 г/сут, однако прием был нерегулярным из-за недостаточного обеспечения препаратом (были перемены в приеме до 2–3 мес), удалось снизить дозу преднизолона до 7,5 мг/сут. Динамика состояния на фоне терапии за 4 года наблюдения представлена в табл. 3. В августе 2017 г. отмечена положительная динамика со стороны кожного синдрома, значительно увеличилась сократительная способность миокарда, уменьшились нарушения ритма сердца (количество НЖЭС и пауз), отмечалось увеличение легочных объемов, улучшение общего состояния и качества жизни.

Наблюдение 2. Пациентка – женщина с диффузной формой ССД. Давность заболевания – с августа 2012 г. (с 44 лет), дебют с синдрома Рейно, миопатии (слабость в проксимальных мышцах конечностей), уплотнения кожи кистей, лица, груди, живота, артралгий, нарушений ритма сердца, отеков нижних конечностей. Диагноз ССД поставлен в феврале 2013 г., получала преднизолон 15 мг/сут, ЦФ (5 г суммарно) с недостаточным эффектом. При первом осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2013 г.: диффузное уплотнение кожи, телеангиэктазии, сгибательные контрактуры пальцев кистей, признаки ХСН 2Б стадии, АД – 120/80 мм рт. ст., *HAQ* – 2,25 балла, индекс активности заболевания – 2,5 балла. Выявлен АНФ *her-2* – 1/320 крапчатый тип, АТ к *Scl-70* и антицентромерные антитела – не обнаружены. СКФ по формуле *EPI* – 92 мл/мин. Капилляроскопия: переходный неактивный склеродермический тип изменений, ЭКГ – мерцательная аритмия, ЧСС – 120 в 1 мин, единичные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), ЭхоКГ – выраженный диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, дилатация обоих предсердий, адгезивный перикардит, незначительное количество жидкости в обеих плевральных полостях, МСКТ ОГК – участок локального пневмофиброза, небольшой гидроперикард. Была инициирована терапия РТМ по схеме 1000 мг 1 раз в 12 мес (суммарная доза на момент последнего визита в декабре 2015 г. – 3,5 г). Продолжен прием преднизолона 15 мг/сут, с июня 2014 г. к терапии был добавлен ММФ 2 г/сут (прием препарата был нерегулярным из-за недостаточного обеспечения).

Таблица 3 Динамика показателей на фоне терапии РТМ

Показатели	Наблюдение 1		Наблюдение 2	
	до лечения РТМ	на момент последнего визита (4 года наблюдения)	до лечения РТМ	на момент последнего визита (3 года наблюдения)
Кожный счет, баллы	11	7	14	5
Индекс активности заболевания, баллы	3,5	0,5	2,5	0,5
<i>HAQ</i> , баллы	1,875	0,5	2,25	1,25
ХСН, стадия (функциональный класс по NYHA)	2А (3)	1А (1)	2Б (4)	1А (1)
ФИ, %	36	62	28	50
ФЖЕЛ, %	95,8	112,5	65	74,6
ДСЛ, %	58,9	67,8	76	61,1
Число НЖЭС	68 629	2588	0	0
Число ЖЭС	1423	448	8416	708
Число пауз	276	3	0	0
СДЛА, мм рт. ст.	32	38	36	33

Динамика состояния на фоне терапии через 1 год после начала наблюдения (декабрь 2014 г.): кожный счет – 13 баллов, увеличение ФИ ЛЖ (с 28 до 49%), уменьшение признаков ХСН, одышки по NYHA с 4 до 3, *HAQ* – 1,375 балла, индекс активности заболевания – 1 балл, по данным суточного мониторирования ЭКГ – уменьшение числа ЖЭС с 4490 до 2236. Спирография: ФЖЕЛ – 80,5%, ДСЛ – 61,5%. Доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут к январю 2015 г., продолжен прием ММФ 2 г/сут. Динамика состояния за 3 года наблюдения (декабрь 2015 г.) отражена в табл. 3. На фоне терапии, как и в первом случае, наблюдалось уменьшение выраженности проявлений поражения сердца (ФИ увеличилась на 78% от исходных цифр, число ЖЭС снизилось на 84% от исходного количества), которое сочеталось с улучшением по остальным признакам заболевания. У обеих пациенток отмечалась положительная динамика состояния в течение всего периода наблюдения и на момент последнего визита.

Наблюдение 3. Пациентка – женщина с диффузной формой ССД. Давность заболевания – с сентября 2014 г. (с 61 года), начало с синдрома Рейно, полиартралгий. С февраля 2015 г. – плотный отек кожи рук, груди, шеи, в дальнейшем – появление слабости в проксимальных отделах мышц рук и ног. Диагноз ССД поставлен в апреле 2015 г., начата терапия преднизолоном 30 мг/сут, пеницилламином 250 мг/сут – без существенного эффекта. При первом осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июне 2015 г. – кожные покровы диффузно гиперпигментированы, кожный счет – 21 балл, склеродактилия, синдром Рейно, дистальные рубчики, снижена сила в проксимальных мышцах нижних конечностей, ХСН 2А стадии, одышка по NYHA – 3, АД – 120/70 мм рт. ст. СКФ по формуле EPI – 100 мл/мин/1,73м². Тест 6-минутной ходьбы – 317 м. *HAQ* – 1,875. Индекс активности заболевания – 5,5 балла. Креатинфосфокиназа – в пределах нормы, АНФ her-2 – 1/1280, сетчатый крапчатый тип, антитела к Scl-70 – 200 ед/мл, антицентромерные антитела не обнаружены. При капилляроскопии обнаружен склеродермический поздний тип изменений с миозитоподобным компонентом. ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 84 в 1 мин, признаки неполной блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса, очаговые рубцовые изменения нижней и боковой стенок ЛЖ, ЭхоКГ: ФИ – 68%, СДЛА – 29 мм рт. ст., нарушение диастолической функции ЛЖ, дилатация левого предсердия, адгезивный перикардит. Спирография: ФЖЕЛ – 105%, ДСЛ – 83,3%. По данным МСКТ ОГК – картина умеренно выраженных интерстициальных изменений в нижней доле левого легкого. Была инициирована терапия РТМ по схеме 1000 мг 1 раз в 6 мес (суммарная доза на момент последнего визита в апреле 2018 г. – 5 г). Продолжен прием преднизолона в дозе 15 мг/сут, пеницилламина 500 мг/сут.

Динамика состояния через 1 год (июнь 2016 г.): кожный счет снизился с 21 до 9 баллов, ФИ – 63%, восстановление диастолической функции ЛЖ, уменьшение признаков адгезивного перикардита, уменьшение ХСН до 1-й стадии, одышки по NYHA с 3 до 2, ФЖЕЛ – 99,3%, ДСЛ – 84,8%. Также было отмечено снижение титра АНФ her-2 до 1/320 h⁺sp, уровня АТ к Scl-70 до 67,2 ед/мл. Тест 6-минутной ходьбы: – 510 м. *HAQ* – 0,375. Индекс активности заболевания – 0,5 балла. Доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут, отменен пеницилламин, начат прием ММФ 2 г/сут. Через

3 года после начала наблюдения (апрель 2018 г.): кожный счет – 2 балла, уменьшение признаков ХСН до 0-й стадии, уменьшение одышки по NYHA до 1-й степени, ФИ увеличилась с 68 до 75%, ФЖЕЛ – со 105 до 110,6%, ДСЛ – с 83,3 до 91,9%. Тест 6-минутной ходьбы – 530 м. *HAQ* – 0. Индекс активности заболевания – 0,5 балла. Дозу преднизолона удалось снизить до 5 мг/сут, продолжен прием микофенолата мофетила 2 г/сут.

Таким образом, несмотря на неблагоприятное течение заболевания, в данном случае рано начатое активное лечение вызвало стабилизацию состояния, уменьшение выраженности индукции кожных покровов, которое сопровождалось уменьшением проявлений поражения сердца, улучшением легочной функции и качества жизни. У всех пациентов за период наблюдения на фоне терапии РТМ не было неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Лечение поражения сердца при ССД представляет трудную проблему. ГК и/или иммуносупрессанты используются, когда основное проявление – миокардит (особенно при наличии сопутствующего периферического миозита), хотя доказательной базы для этого подхода не существует. ГК назначаются в небольших дозах (15 мг/сут в пересчете на преднизолон). Применение ГК в дозах >15 мг/сут нежелательно из-за риска развития склеродермического почечного криза. Кроме того, используется ЦФ, однако применять его следует с осторожностью – препарат может оказывать кардиотоксический эффект в больших дозах [21]. Также применяются ММФ и метотрексат. Но следует отметить, что на фоне приема ММФ отмечены единичные случаи экссудативного и адгезивного перикардита [22]. Как возможные неблагоприятные реакции при лечении метотрексатом были зафиксированы случаи перикардита, перикардального выпота, гипотензия и тромбоэмболические события [21]. Но по данным рандомизированных контролируемых исследований метотрексата у пациентов с ССД какой-либо кардиотоксичности выявлено не было [23].

Интересные данные получены в наблюдательном когортном исследовании, в которое включен 181 больной ССД с целью оценки распространенности поражения сердца [24]. Было выявлено 7 пациентов с поражением сердца, ассоциированным с ССД, диагноз которого был подтвержден на основании данных ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, магнитно-резонансной томографии сердца, коронароангиографии и биопсии эндокарда. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию, включившую пульс-терапию ГК с последующим переходом на пероральный прием (преднизон 0,5 мг/кг/сут со снижением до 5 мг/сут), и ЦФ (2 мг/кг/сут до суммарной дозы 6 г) с последующим переходом на азатиоприн (2 мг/кг/сут) в течение 12 мес. Пациентам с ХСН также были назначены диуретики, карведилол и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В динамике через 12 мес отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов, за исключением одного больного с ХСН. Наблюдалась полная восстановление сократительной функции сердца, снижение перикардального выпота, числа ЖЭС и уменьшение желудочковой тахикардии, однако признаки дисфункции ЛЖ сохрани-

лись на исходном уровне. При изучении пятилетней выживаемости в двух случаях (28,6%) зарегистрирована смерть от острой сердечно-сосудистой недостаточности, вероятно, из-за желудочковых аритмий. Из 174 лиц контрольной группы, в которую были включены больные ССД, умерло 17 (9,8%): 12 – от причин, связанных с ССД (4 – из-за легочной артериальной гипертензии и 8 – из-за дыхательной недостаточности) и 5 от других причин (3 – от рака и 2 – от ИБС). Эти данные свидетельствуют о высоком риске смерти у больных с поражением сердца, связанным с ССД.

В настоящее время информации о влиянии РТМ на сердечно-сосудистые проявления при ССД недостаточно. Работы, посвященные изучению эффективности РТМ при ССД, по большей части представляют собой описание серий клинических случаев или небольших клинических испытаний [13, 14, 25–29]. В двух крупных исследованиях, включающих большое количество больных, оценивали эффект РТМ на кожный фиброз, суставной синдром и легочную функцию, но не рассматривались признаки поражения сердца и влияние на них РТМ [15, 30]. Также в этих исследованиях не упоминается о каких-либо кардиологических осложнениях, а среди неблагоприятных реакций были лишь единичные упоминания о сердечно-сосудистых осложнениях на фоне лечения РТМ, связанных с коморбидной патологией [27]. Накоплен большой опыт применения РТМ у пациентов с ревматоидным артритом. По данным литературы, при этом заболевании не отмечалось достоверного повышения риска инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии РТМ по сравнению

с контрольной группой, в которую вошли больные ревматоидным артритом, получавшие стандартную терапию [31, 32].

Заключение

В нашей работе впервые была оценена динамика признаков поражения сердца при ССД на фоне терапии РТМ. У пациентов, получивших РТМ дополнительно к стандартной терапии (при ее недостаточной эффективности), уменьшение проявлений поражения сердца сопровождалось улучшением других показателей (активности заболевания, кожного счета, легочной функции). Переносимость терапии была хорошей, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечено. При динамическом наблюдении не было прогрессирования кардиальной патологии, ухудшения состояния, нарастания признаков ХСН, удалось снизить дозу ГК. Таким образом, РТМ в комплексе с традиционной терапией можно рассматривать как потенциально эффективный препарат для лечения поражения сердца 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

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 300 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic sclerosis and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 300 p. (In Russ.)].
2. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(Suppl 3):iii45-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep110
3. Prasad M, Herman J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:168-76. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206
4. Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med*. 2015;1:8-19.
5. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014;40:87-102. doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.007
6. Lee DC, Hinchcliff ME, Sarnari R, et al. Diffuse cardiac fibrosis quantification in early systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and correlation with skin fibrosis. *J Scleroderm Relat Disord*. 2018;3(2):159-69. doi: 10.1177/2397198318762888
7. Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Новикова ДС, Ананьева ЛП. Нарушения ритма и проводимости сердца при системной склеродермии. Альманах клинической медицины. 2014;35:71-6 [Alekperov RT, Cheremukhina EO, Novikova DS, Anan'eva LP. Rhythm and conduction disorders of the heart in systemic scleroderma. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2014;35:71-6 (In Russ.)].
8. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1172-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket377
9. Au K, Singh MK, Bodukam V, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2078-90. doi: 10.1002/art.30380
10. Magda SL, Mincu RI, Mihai CM, et al. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: a Modern Controversy. *MAEDICA J Clin Med*. 2015;10(3):248-56.
11. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1017-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269
12. Sangesa S, Guerriera T, Launaya D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Soc Natl Acad Sci U S A*. 2016. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016 0248-8663/
13. 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):S17-S22.
14. 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
15. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al; EUSTAR Rituximab study group. 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
16. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239

17. NYHA: Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1376-98. doi: 10.1016/0735-1097(95)00469-6
18. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multi-centre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
19. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, et al. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(4):367-9.
20. Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 1991;4:27-31. doi: 10.1002/art.1790040106
21. Bissell L-A, Anderson M, Burgess M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56:912-21. doi: 10.1093/rheumatology/kew488
22. Конева ОА, Ананьева ЛП, Овсянникова ОБ и др. Исследование эффективности и безопасности терапии микофенолата мофетилем у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):16-23 [Koneva OA, Ananyeva LP, Ovsyannikova OB, et al. Study of the efficiency and safety of mycophenolate mofetil therapy in patients with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):16-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-56
23. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Brit J Rheumatol*. 1996;35:364-72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364
24. Pieroni M, de Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: Potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:526-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.006
25. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249
26. 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):R54. doi: 10.1186/ar2965
27. 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
28. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
29. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
30. Bosello SL, de Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):428-36. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
31. Canete JD, Hernandez V, Sanmarti R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2017. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078
32. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1761-6. doi: 10.3899/jrheum.150051

Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова;
busy89@mail.ru

Contact: Ekaterina Agafonova;
busy89@mail.ru

Поступила 20.06.18

Коксит является одним из наиболее частых внеаксиальных проявлений анкилозирующего спондилита (АС). В большинстве отечественных исследований поражение тазобедренных суставов (ТБС) при АС рассматривается как основной фактор неблагоприятного прогноза течения заболевания. Все выявляемые изменения ТБС характеризуются одним термином – «коксит». До последнего времени нет ясности в вопросе, воспаление каких структур ТБС приводит к деструкции сустава. В решении этого вопроса могут помочь проспективные исследования. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. начато изучение эволюции коксита при АС. Настоящее сообщение посвящено результатам исходно выявленных различными методами визуализации изменений в ТБС.

Цель исследования – изучение особенностей поражения ТБС при АС, выявляемых разными методами визуализации.

Материал и методы. В исследование было включено 125 больных АС, в том числе 84 мужчины (соотношение мужчин и женщин 2:1). Средний возраст больных составил $31,4 \pm 9,1$ года, средний возраст начала заболевания – $24,6 \pm 4,4$ года, а медиана длительности АС к моменту обследования – 96 (12–444) мес. HLA-B27-антиген имелся у подавляющего числа больных (94%). Активность АС по ASDAS-СРБ и BASDAI была высокой; индекс BASFI составил в среднем $3,4 \pm 2,1$ балла. Всем пациентам было проведено следующее инструментальное обследование: обзорный снимок таза, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) ТБС.

Результаты и обсуждение. Клинические признаки коксита выявлены в 82%, УЗ-признаки – в 75%, МРТ-признаки – в 88% случаев, и только у 50% больных коксит был подтвержден рентгенологически. В подавляющем большинстве случаев коксит диагностировался сразу несколькими методами. Лишь у трех больных (2%) он был установлен на основании только клинических признаков. Примерно у каждого шестого больного АС (16%), имеющего клинические признаки коксита, он подтверждался только одним из инструментальных методов обследования (УЗИ, рентгенография или МРТ). По нашим данным, больше половины пациентов с кокситом имели высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения ТБС и функциональные ограничения нарастали по мере увеличения давности коксита.

Заключение. В нашем исследовании показано, что используемые для диагностики коксита инструментальные методы не равнозначны в оценке поражения ТБС. Для решения вопроса, какой из них более эффективен для скрининга и прогноза течения коксита, требуются дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: коксит; анкилозирующий спондилит; синовит; остеоит.

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):716–721.

INSTRUMENTAL DIAGNOSIS OF COXITIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE Agafonova E.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

Coxitis is one of the most common extra-axial manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Most Russian studies consider hip joint (HJ) involvement in AS patients as a major factor of poor prognosis in this disease. All detected hip joint changes are characterized by one term «coxitis». Until recently, there has been no clarity on inflammation of which structures of HJ leads to its destruction. This problem can be solved by prospective studies. A start was made by the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology on the study of the evolution of coxitis in AS in 2013. This communication is devoted to the results initially identified by various imaging techniques for detecting HJ changes.

Objective: to study the characteristics of HJ injury in AS, which have been detected by different imaging techniques.

Subjects and methods. The investigation enrolled 125 AS patients, including 84 men (a male/female ratio of 2:1). The mean age of the patients was 31.4 ± 9.1 years; the mean age at disease onset – 24.6 ± 4.4 years; the median duration of AS at the time of examination – 96 (12–444) months. The HLA-B27 antigen was present in the majority of patients (94%). AS activity defined by ASDAS-CRP and BASDAI was high; BASFI scores averaged 3.4 ± 2.1 . All the patients underwent the following instrumental examinations: plain pelvis radiography, HJ ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI).

Results and discussion. The clinical, ultrasound, and MRI signs of coxitis were found in 82, 75, and 88% of cases, respectively; coxitis was radiologically confirmed only in 50% of patients. This disease was diagnosed by several techniques in the vast majority of cases. The diagnosis of coxitis was based only on clinical signs in only three (2%) patients. In approximately every sixth (16%) patients with AS, who had clinical signs of coxitis, the latter was verified only by one of the instrumental techniques (ultrasonography, radiography, or MRI). Our findings demonstrated that more than half of patients had high coxitis activity, and more prolonged coxitis was responsible for higher X-ray HJ changes and functional limitations.

Conclusion. Our study has showed that the instrumental techniques used to diagnose coxitis are not equivalent in evaluating HJ injury. To decide which of them is more effective in screening and predicting the course of coxitis, there is a need for further prospective investigations.

Keywords: coxitis; ankylosing spondylitis; synovitis; osteitis.

For reference: Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716-721 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721

Анкилозирующий спондилит (АС) — это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Нередко заболевание сопровождается вовлечением в системный воспалительный процесс и других органов. У ряда пациентов АС протекает весьма агрессивно и достаточно быстро приводит к существенному снижению качества жизни [2], ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни [3]. Среди факторов неблагоприятного прогноза этого заболевания особо следует выделить коксит.

Коксит — это хронический аутовоспалительный процесс, который характеризуется постепенным прогрессированием и повреждением как костных, так и мягкотканых структур тазобедренных суставов (ТБС). В России именно коксит является одной из наиболее частых причин ранней инвалидизации пациентов с АС [4].

К настоящему времени общепринятой классификации поражения ТБС при АС не существует. Оно может быть диагностировано клинически и с помощью различных методов визуализации: ультразвукового исследования (УЗИ) [5], обзорной рентгенографии костей таза [6] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5]. Каждый из этих методов позволяет охарактеризовать различные аспекты поражения ТБС и патологические процессы, которые в нем протекают. Так, например, УЗИ выявляет в первую очередь воспаление синовиальной оболочки путем измерения щечно-капсулярного расстояния (ШКР), тогда как рентгенография обнаруживает повреждение костных (остеопороз, склероз, остеофиты, деструкция головки бедренной кости и/или вертлужной впадины) и хрящевых (сужение суставной щели) структур сустава, а МРТ — воспалительные изменения, такие как остеоит, жировая дегенерация и синовит. Все эти клинические и инструментальные «находки» обозначаются одним термином — «коксит». Необходимо отметить, что исследований по определению и сопоставлению признаков повреждения ТБС, выявляемых разными методами визуализации, до сих пор не было проведено.

Кроме того, по данным российских исследований, частота коксита, диагностированного разными методами, очень высока и колеблется от 46 до 53% [2, 4]. При этом интересно отметить, что в эндопротезировании ТБС, которое в определенной мере является показателем особо тяжелого течения коксита, нуждаются «всего» 8% пациентов с АС [4]. Таким образом, у большинства больных АС, имеющих признаки коксита, он не прогрессирует до такого состояния, когда требуется хирургическая помощь. Возникает вопрос — почему? Возможно, «коксит», диагностируемый разными методами, не равнозначен в плане исхода повреждения сустава, либо на его эволюцию влияют и другие, ранее не анализируемые факторы, такие, например, как своевременно начатая терапия.

В настоящее время проблема диагностики коксита является сложной и недостаточно изученной, что не в последнюю очередь связано с отсутствием общепринятых дефиниций этого состояния и алгоритма обследования пациентов. В то же время раннее выявление коксита может иметь большое значение и для своевременного назначения адекватной терапии, что, возможно, позволит снизить риск развития необратимых изменений ТБС.

Соответственно, целью нашего исследования стало изучение особенностей поражения ТБС при АС, выявляемых разными методами визуализации.

Материал и методы

Было проведено одномоментное обследование пациентов с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [7], которые находились на стационарном и амбулаторном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2013 по 2018 г. В исследование включались пациенты, достигшие 18-летнего возраста, у которых имелись клинические и/или УЗИ-признаки коксита и отсутствовали противопоказания к проведению МРТ. Активность заболевания определялась с помощью индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Батский индекс активности) [8] и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [9]. При расчете индекса ASDAS в качестве лабораторного показателя использовался С-реактивный белок (СРБ), который был определен у всех больных.

Клиническими признаками коксита считались ингибирующая боль в области ТБС (боль, локализованная в паховой области) в покое, при активных и пассивных движениях и/или ограничение движений (внутренней и наружной ротации) в ТБС на момент обследования пациента. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ 0–10; где 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль). В соответствии с рекомендациями ASAS для оценки функции сустава измеряли при помощи сантиметровой ленты максимальное расстояние между медиальными лодыжками [10]. Всем пациентам были выполнены обзорная рентгенография костей таза, МРТ и УЗИ ТБС.

При клиническом осмотре учитывалась боль любой интенсивности. Боль, обусловленная энтезопатиями в области сустава (большие вертелы, седалищные бугры, передневерхние и нижние ости подвздошных костей), если ее можно было четко дифференцировать, а также иррадирующая боль из крестцово-подвздошных суставов и поясничного отдела позвоночника при дальнейшем анализе не учитывались.

Всем пациентам УЗИ ТБС проводилось на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips, Нидерланды) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Наличие синовиального сустава регистрировалась в том случае, если расстояние между сигналами от капсулы сустава и внутренней части шейки бедренной кости составляло >7 мм [11, 12].

Рентгенография костей таза проводилась согласно ранее опубликованным рекомендациям [6]. Все рентгенологические снимки ТБС, полученные в ходе исследования были оценены двумя экспертами: ревматологом и рентгенологом. Для определения рентгенологической тяжести поражения ТБС использовали индекс BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index – hip; Батский рентгенологический индекс АС для ТБС) [5]. При анализе рентгенограмм учитывались ширина суставной щели ТБС, наличие костных разрастаний по краям

суставных поверхностей, состояние суставных поверхностей, форма головки бедренной кости. Рентгенопрозрачность костной ткани в области ТБС (остеопороз, остеосклероз) не регистрировалась в связи с трудностями объективизации этих изменений.

Всем больным проводилась МРТ ТБС в коронарных и аксиальных проекциях в режимах T1 и STIR. Учитывая отсутствие общепринятых методов оценки данных МРТ, в настоящей работе за острые воспалительные изменения (ВИ) ТБС были приняты такие признаки, как остеит головки бедренной кости и/или вертлужной впадины и синовит. Все томограммы анализировались двумя независимыми экспертами: рентгенологом и ревматологом; при расхождении во мнении в окончательный анализ включалось их консолидированное решение.

В ходе исследования на каждого больного заполнялась специально разработанная тематическая карта, включавшая демографические данные, анамнез заболевания, стандартное ревматологическое обследование, результаты проведенных инструментальных обследований.

В исследование было включено 125 больных АС (табл. 1). Среди них было 84 мужчины (соотношение мужчины/женщины – 2:1). Средний возраст больных составил 31,4±9,1 года, средний возраст начала заболевания – 24,6±4,4 года, а медиана длительности АС к моменту обследования – 96 (12–444) мес. HLA-B27-антиген имелся у подавляющего числа больных (94%). Активность АС по ASDAS-СРБ и BASDAI была высокой; индекс BASFI составил в среднем 3,4±2,1 балла.

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью компьютерной программы Statistica (StatSoft Inc., США). При описании данных и их вариабельности использовались медиана, минимальное и максимальное значения. Значимость различий между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни или χ^2 (если частота признака составляла 5, использовался двусторонний точный тест Фишера).

Работа выполнялась в рамках плана фундаментальных научно-исследовательских работ (№0514-2016-0022) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие.

Результаты

Клинические признаки поражения ТБС имелись у 102 (82%) из 125 включенных в исследование больных. Степень выраженности боли и нарушения функции в ТБС была различной. Медиана боли (ЧРШ) в ТБС составила 4 [3; 8]. Сильная боль (>4,0 по ЧРШ) отмечалась в 48% случаев, а в 52% она была умеренной (от 2 до 4). Выявлена положительная корреляция между уровнем боли в ТБС и клиническими индексами активности АС (табл. 2). При этом взаимосвязи уровня боли с лабораторными показателями активности заболевания и ШКР не было.

Результаты анализа рентгенологических изменений.

Рентгенологические изменения в ТБС отсутствовали у 62 (50,0%) пациентов, т. е. BASRI-hip соответствовал 0 или I стадии, а у остальных имелся коксит (BASRI-hip II–IV). Распределение больных в зависимости от стадий BASRI-hip показано на рис. 1.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных АС (n=125)

Параметры	Значение
Пол (м/ж), n	84/41
Возраст, годы, M±δ	31,4±9,1
Возраст начала АС, годы, M±δ	24,6±4,4
Длительность АС, мес, Me (min–max)	96 (12–444)
HLA-B27, n (%)	117 (94)
Увеит, n (%)	42 (44)
Боль в ТБС, Me (min–max)	4 (0–9)
Стойкий артрит периферических суставов, n (%)	53 (42)
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,2; 6,7]
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,4; 4,3]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [10; 35]
СРБ, мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [5,6; 44,8]
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,0; 5,6]
Начало АС до 16 лет, n (%)	27 (17)
Начало АС до 20 лет, n (%)	33 (26)
Длительность коксита, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [0,3; 10]
Длительность АС на момент развития коксита, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 15]

Таблица 2 Связь интенсивности боли в ТБС (ЧРШ) с активностью заболевания и функциональными нарушениями (коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|RI| \geq 0,20$)

Признак	ЧРШ
BASDAI	0,4
ASDAS-СРБ	0,43
BASFI	0,52

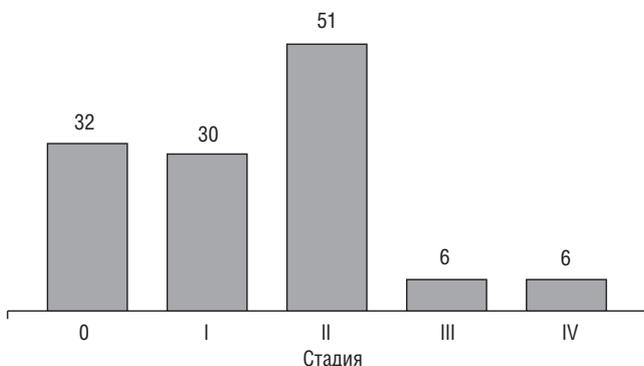


Рис. 1. Распределение пациентов с АС по стадиям BASRI-hip

По данным корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь BASRI-hip с BASFI ($r=0,36$) и длительностью заболевания ($r=0,26$). Взаимосвязи между индексом BASRI-hip и такими клиническими параметрами, как уровень боли в ТБС, активность заболевания и ШКР, не было.

Для выявления особенностей клинической картины коксита в зависимости от тяжести рентгенологического поражения ТБС все пациенты были разделены на две группы в соответствии с наличием или отсутствием рентгенологических изменений ТБС (табл. 3).

В первую очередь следует отметить, что пациенты с рентгенологическими признаками коксита и без них не различались по возрасту, полу и возрасту начала болезни. Значимые различия были выявлены по длительности заболевания и функциональному статусу (BASFI). Длительность заболевания была достоверно больше у больных с рентгенологическими признаками коксита ($p=0,001$), у них же были несколько выше показатели индексов BASDAI и ASDAS-CPB, но эти различия не были статистически значимыми.

Результаты УЗИ ТБС. По данным УЗИ у 94 (75,0%) пациентов был выявлен коксит и у 82 (87,0%) из них он носил двусторонний характер. У 40 пациентов отмечалось увеличение ШКР $>8,0$ мм хотя бы в одном суставе, а ШКР $\leq 7,0-8,0$ мм – у 47. Двустороннее увеличение ШКР $>8,0$ мм наблюдалось у 22 пациентов.

По данным корреляционного анализа не было взаимосвязи между уровнем боли и количеством выпота в ТБС. Однако ШКР достоверно коррелировало с лабораторными показателями активности заболевания, такими как СОЭ ($r=0,34$) и СРБ ($\kappa=0,3$; $p<0,05$).

Результаты МРТ ТБС. У 110 (88%) пациентов при МРТ ТБС выявлен остеит и/или синовит (рис. 2). У большинства пациентов (85%; $n=106$) были МРТ-признаки синовита. Остеит имелся у 31%, а сочетание остеита и синовита – у 28% пациентов. Стоит также отметить, что в 7% случаев имелись только признаки жировой дегенерации головки бедренной кости и/или вертлужной впадины, которые обычно сочетались с III–IV стадией по BASRI-hip.

По данным сравнительного анализа пациентов с синовитом и сочетанием синовита с остеоитом достоверных различий в клинической картине между пациентами не было. В 18 случаях (17%) ВИ протекали бессимптомно, т. е. отсутствовали клинические признаки коксита.

Таким образом, клинические признаки коксита выявлены в 82%, УЗ-признаки – в 75%, МРТ-признаки – в 88% случаев, и только у 50% больных коксит был подтвержден рентгенологически. В подавляющем большинстве случаев коксит диагностировался сразу несколькими методами (рис. 3). Лишь у 3 (2%) больных он был установлен на основании только клинических признаков. Примерно у каждого шестого больного АС (16%), имеющего клинические признаки коксита, он подтверждался только одним из инструментальных методов обследования (УЗИ, рентгенография или МРТ). Следует отметить что у 2/3 боль-

Таблица 3 Характеристика клинических проявлений АС в зависимости от рентгенологической тяжести поражения ТБС

Показатели	BASRI-hip		P
	0-I (n=62)	II-IV (n=63)	
Пол (мужчины/женщины), n	39/23	45/18	0,7
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,6 [2,6; 5,5]	5,3 [4,2; 6,7]	0,06
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [19; 41]	34 [25; 54]	0,01
Возраст начала АС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21 [18; 25]	24 [21; 35]	0,01
Возраст начала коксита, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [20; 27]	27 [21; 31]	0,01
Длительность АС, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	73,0 [19; 90]	124,0 [24; 140]	0,001
Длительность коксита, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [2; 54]	64 [28; 126]	0,005
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,6 [2,6; 5,5]	5,3 [4,2; 6,7]	0,06
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [2,0; 3,8]	3,8 [2,0; 5,4]	0,01
HLA-B27, n (%)	58 (92)	57 (91)	0,7
ASDAS-CPB, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,8 [2,0; 3,8]	3,1 [2,6; 3,8]	0,1
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [5; 30]	23 [8; 35]	0,1
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 [3,8; 28,5]	22 [4,9; 43,5]	0,1
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,6 [2,6; 5,5]	5,3 [4,2; 6,7]	0,06
ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [6,9; 8,1]	7,3 [6,7; 8,0]	0,1



Рис. 2. Признаки поражения ТБС по данным МРТ

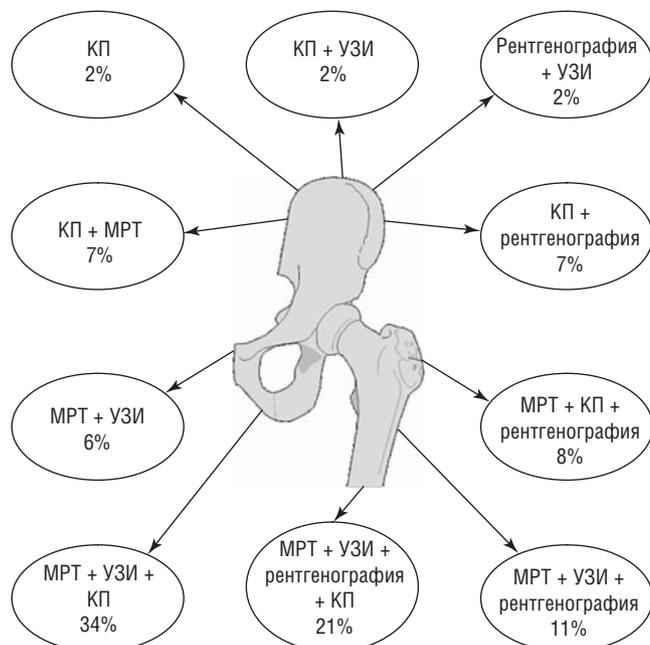


Рис. 3. Наличие признаков коксита по данным разных методов исследования. КП – клинические признаки

ных коксит, диагностируемый клинически, находил свое подтверждение сразу двумя или даже всеми тремя использованными в исследовании методами визуализации. При инструментальном обследовании у 19% больных были выявлены характерные для коксита изменения, которые не сопровождались клиническими проявлениями.

Среди всех обследованных больных совпадение признаков синовита по данным УЗИ и МРТ было отмечено в 90 случаях (72%). В 7% случаев МРТ определялось избыточное количество жидкости, тогда как ШКР по результатам УЗИ оставалось в пределах нормы, и, напротив, в 4% случаев (n=7) синовит, определенный по данным УЗИ, не нашел подтверждения при МРТ.

Обсуждение

В первую очередь следует отметить, что целью данного исследования не являлось определение частоты поражения ТБС у больных АС. Оно было направлено на уточнение места, роли и сопоставимости результатов разных методов визуализации коксита. Как показали наши результаты, практически всегда клинические проявления подтверждаются как минимум одним из инструментальных методов. При этом отмечена взаимосвязь между длительностью клинических проявлений коксита и тяжестью рентгенологических изменений ТБС.

В нашей группе больных клинические признаки поражения ТБС развивались в среднем через 5 лет от появления первых симптомов АС, что соответствует ранее полученным сведениям, опубликованным А.Г. Бочковой и соавт. [12].

В 2010 г. В. Cruyssen и соавт. [13] показали, что активность (по индексу BASDAI) у пациентов с кокситом и без коксита не различается, в нашей работе также не наблюдалось существенных различий значений индекса BASDAI при наличии и отсутствии рентгенологических признаков коксита. Известно, что пациенты с кокситом имеют более выраженные структурные изменения и нарушение функции позвоночника, чем больные без коксита. А. Воопен и соавт. [14] показали, что коксит вносит наибольший вклад в увеличение функционального индекса BASFI, чем такие показатели, как пол, длительность АС и внескелетные проявления. Сходные данные получены и в ранее проведенных отечественных исследованиях [4, 12], что нашло подтверждение и в настоящей работе. Ранее М.В. Подряднова и соавт. [4] показали, что наличие клинически диагностированного коксита и функциональных ограничений приводит к ранней инвалидизации пациентов. Таким образом, представленные выше результаты подтверждают, что коксит является одним из самых неблагоприятных прогностических факторов АС и предиктором быстрой инвалидизации больных. По нашим данным, больше половины пациентов с кокситом имели высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения ТБС и функциональные ограничения нарастали по мере увеличения давности коксита.

Отсутствие клинических признаков коксита, при наличии рентгенологических изменений или ВИ

ТБС по данным МРТ, позволяет предположить существование латентного воспаления в различных структурах данного сустава.

Результаты настоящего исследования показывают, что ВИ у больных АС можно выявить при МРТ до развития структурных изменений, видимых на рентгенограммах. У большинства наших пациентов (83%) имелись МРТ-признаки синовита ТБС, а также его сочетание с остеоитом. Необходимо отметить, что А.Г. Бочкова и соавт. [12] ранее высказали предположение о том, что наличие остеоита может приводить к рентгенологическому прогрессированию коксита, тогда как наши данные свидетельствуют, что на появление структурных изменений в ТБС может оказывать влияние и синовит. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения факторов, влияющих на рентгенологическое прогрессирование коксита.

УЗИ в рутинной практике давно применяется как скрининговый метод выявления синовита ТБС. Другие нарушения (эрозии, изменения формы головки), обнаруженные при УЗИ, не всегда подтверждаются более точным методом визуализации структурных изменений — рентгенографией. Сравнительных исследований диагностической значимости УЗИ и МРТ при поражении ТБС у пациентов с АС, насколько нам известно, ранее не проводилось. Возможно, полученное нами в ряде случаев несовпадение результатов УЗИ и МРТ связано с техническими различиями выявления коксита этими методами. Вероятно, требуется усовершенствование методик проведения МРТ ТБС с использованием различных проекций.

Заключение

Результаты нашей работы подтверждают данные ранее проведенных исследований о том, что коксит является значимым фактором неблагоприятного прогноза АС. У больных с рентгенологическими изменениями ТБС МРТ позволяет уточнить выраженность воспаления, его локализацию. Для количественной оценки ВИ по данным МРТ, по-видимому, необходимо разработать систему счета, подобную тем, что уже существуют для крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. В нашем исследовании показано, что используемые для диагностики коксита инструментальные методы не равнозначны в оценке поражения ТБС. Для решения вопроса, какой из них более эффективен для скрининга и прогноза течения коксита, требуются дальнейшие проспективные исследования.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classifica-

- tion of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-8 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8

2. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
3. Brunner R, Kissling RO, Auckenthaler C, Fortin J. Clinical Evaluation of Ankylosing Spondylitis in Switzerland. *Pain Physician*. 2002 Jan;5(1):49-56.
4. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
5. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):624-31 [Dubinina TV, Dyomina AB, Smirnov AV, Erdes ShF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):624-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-624-631
6. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175-81 [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
7. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
8. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
9. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:18-24.
10. Дубинина ТВ, Гайдуклова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
11. Dwosh IL, Resnick D, Becker MA. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1976;19:683-92. doi: 10.1002/1529-0131(197607/08)19:4<683::AID-ART1780190405>3.0.CO;2-8
12. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнито-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56-63 [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1183
13. Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010;49:73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
14. Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009;36:1249-55. doi: 10.3899/jrheum.080831

Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита

Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г.

ФГБУ
«Государственный
научный центр
дерматовенерологии
и косметологии»
Минздрава России,
Москва, Россия
107076, Москва,
ул. Короленко, 3,
строение 6

State Research Center
for Dermatovenereology
and Cosmetology,
Ministry of Health of
Russia, Moscow, Russia
3, Korolenko St., Build.
6, Moscow 107076

Контакты: Арфеня
Эдуардовна Карамова;
karamova@cnikvi.ru

Contact: Arfenya
Karamova;
karamova@cnikvi.ru

Поступила 19.10.18

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа у больных псориазом и псориатическим артритом (ПсА).

Материал и методы. Проведено открытое неконтролируемое исследование. Включены 20 больных (12 мужчин, 8 женщин), средний возраст – $39,2 \pm 14,3$ года, средняя длительность псориаза – $20,2 \pm 12,2$ года, средняя длительность ПсА – $10,4 \pm 10,2$ года. Все пациенты, включенные в исследование, ранее уже получали фототерапию, системные препараты (метотрексат, ароматические ретиноиды) – с недостаточным эффектом. Apremilast назначался по стандартной схеме: титрование дозы в течение первых 5 дней, далее таблетки по 30 мг 2 раза в день в течение 26 нед. Оценка эффективности терапии проводили на 14-й и 26-й неделях по динамике индексов PASI, BSA, sPGA и по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), на 26-й неделе – по динамике индекса DAS28.

Результаты и обсуждение. К 14-й неделе терапии было отмечено снижение PASI на 50% у 12 (60%) и на 75% у 5 (25%) пациентов, к 26-й неделе – соответственно у 14 (70%) и у 7 (35%) пациентов. На 14-й неделе 20% улучшение по критериям ACR было достигнуто у 14 (81,2%) больных. Индекс DAS28 на 26-й неделе уменьшился в среднем на 1,8. Неблагоприятные реакции (сильные головные боли, тахикардия) отмечались у двух больных, которые были исключены из исследования.

Заключение. Apremilast является эффективным и безопасным средством для лечения псориаза и ПсА у пациентов, которые ранее без эффекта получали другую системную терапию или плохо ее переносили.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; системная терапия; апремиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4. **Для ссылки:** Кубанов АА, Карамова АЭ, Артамонова ОГ. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):722-726.

NEW OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Kubanov A.A., Karamova A.E., Artamonova O.G.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of a selective phosphodiesterase type 4 inhibitor in patients with psoriasis and psoriatic arthritis (PsA).

Subjects and methods. An open uncontrolled study was conducted, which enrolled 20 patients (12 men, 8 women); their mean age was 39.2 ± 14.3 years, the mean duration of psoriasis and PsA was 20.2 ± 12.2 and 10.4 ± 10.2 years, respectively. All the patients included in the study had previously received phototherapy, systemic drugs (methotrexate, aromatic retinoids) with an insufficient effect. Apremilast was administered according to the standard regimen: dose titration during the first 5 days, then 30-mg tablets twice daily for 26 weeks. The efficiency of the therapy was evaluated from changes in PASI, BSA, and sPGA and according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria at 14 and 26 weeks and from those in DAS28 at 26 week.

Results and discussion. There were 50 and 75% decreases in PASI respectively in 12 (60%) and 5 (25%) patients, at week 14 of therapy and in 14 (70%) and 7 (35%) patients at week 26. Fourteen (81.2%) patients achieved 20% ACR improvement at week 14. DAS28 decreased on an average by 1.8 at week 26. Adverse events (severe headache, tachycardia) were observed in two patients who were excluded from the study.

Conclusion. Apremilast is an effective and safe agent for the treatment of psoriasis and PsA in patients who have received another systemic therapy proven to be ineffective or they tolerated the latter poorly.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; systemic therapy; apremilast; phosphodiesterase type 4 inhibitor.

For reference: Kubanov AA, Karamova AE, Artamonova OG. New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):722-726 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726

Псориаз – хроническое мультифакторное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, с доминирующим значением в патогенезе генетических факторов, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. У 5–42% больных псориазом развивается псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание, поражающее суставы, позвоночник, энтезисы, ассоциированное с псориазом кожи и ногтей пластин [2]. Диагноз «псори-

атический артрит» устанавливается на основании классификационных критериев CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) [3].

До недавнего времени системная терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза включала иммуносупрессивные средства (метотрексат, ацитретин), фототерапию, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1]. Для лечения больных ПсА применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; препараты первой линии), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и ГИБП [4]. Однако имевшиеся ограничения в применении стандартной

системной терапии (недостаточная эффективность, неблагоприятные реакции – НР, побочные явления) и ГИБП (риск инфекций, включая реактивацию латентного туберкулеза, иммуногенность) определили необходимость создания новых эффективных и безопасных препаратов для лечения псориаза и ПсА [5].

Апремиласт – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4), одного из ферментов иммунных клеток (дендритных клеток, лимфоцитов, макрофагов и моноцитов), который также содержится в клетках кожи, хондроцитах. Блокирование ФДЭ4 вызывает накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 17 (ИЛ17) и др., а также ингибированию клеточных реакций, включая дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис и адгезию к эндотелиальным клеткам [5, 6].

Эффективность и безопасность апремиласта в лечении псориаза подтверждены результатами исследований ESTEEM 1, 2 [7], ПсА – PALACE 1–4 [8–10].

Важно отметить, что клинических исследований эффективности селективного ингибитора ФДЭ4 у больных псориазом и ПсА в реальной практике в России не проводилось.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность селективного ингибитора ФДЭ4 апремиласта у больных псориазом и ПсА с недостаточным эффектом и/или непереносимостью проводимой ранее системной терапии.

Материал и методы

Проведено открытое неконтролируемое исследование. Включено 20 больных псориазом в возрасте от 21 года до 65 лет (средний возраст – $39,2 \pm 14,3$ года), в том числе 8 женщин и 12 мужчин. Масса тела составила от 50 до 97 кг (в среднем – $74,35 \pm 15,81$ кг). Индекс массы тела (ИМТ) колебался от 18,29 до 34,85 кг/м² (в среднем – $25,56 \pm 5,22$ кг/м²). У 8 (40%) больных ИМТ соответствовал норме, у 5 (25%) отмечался избыток массы тела, у 5 (25%) – ожирение 1-й степени, у 2 (10%) – дефицит массы тела. Псориаз начинался в возрасте от 5 до 34 лет (в среднем – в $20,2 \pm 7,5$ года). Его длительность варьировала от 4 до 44 лет (в среднем – $20,2 \pm 12,2$ года).

У 17 (85%) больных был диагностирован ПсА, который у всех пациентов развивался после поражения кожи, в возрасте от 13 до 54 лет (в среднем – в $30,53 \pm 10,06$ года). Длительность ПсА составила от 1 года до 38 лет (в среднем – $10,3 \pm 10,2$ года; табл. 1).

Сопутствующие заболевания: у одного больного был сахарный диабет 2-го типа, у трех – артериальная гипертензия, у одного – гипотиреоз.

Предшествующая терапия: 14 больным назначался метотрексат (МТ) внутримышечно в дозе от 10 до 25 мг в неделю. У 8 из них отмечалась плохая переносимость препарата (тошнота, рвота, аллергические реакции), у 6 на фоне лечения продолжали появляться новые высыпания. Кроме того, в 5 случаях имелись противопоказания к назначению препарата.

У 12 больных проводилась ПУВА-терапия с аммифурином. У двоих из них отмечалась плохая переносимость данного метода (ожоги, аллергические реакции), у 8 больных ремиссия после ПУВА-терапии была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес.

Трое больных получали ацитретин. На фоне приема препарата у всех пациентов отмечалось появление новых высыпаний. Кроме того, в одном случае имелись противопоказания к его назначению.

Шести больным проводилась средневолновая фототерапия (УФВ/УФВ-311). Ремиссия после такого лечения у всех больных была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес (рис. 1).

Таким образом, у всех больных, включенных в исследование, отмечалась недостаточная эффективность ранее проводимой терапии, противопоказания к ее назначению или плохая переносимость системной терапии, включая фототерапию, ацитретин, МТ.

Для оценки степени тяжести псориаза использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), определяли площадь поверхности тела, пораженной псориазом, с по-

Таблица 1 Исходная демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы, М \pm σ	39,2 \pm 14,3
ИМТ, кг/м ² , М \pm σ	25,56 \pm 5,22
Курение, п (%)	3 (15)
Мужчины/женщины, п (%)	12/8 (60/40)
Псориаз обыкновенный, п (%):	
среднетяжелой степени	8 (40)
тяжелой степени	12 (60)
Давность заболевания, годы, М \pm σ	20,2 \pm 12,2
Наличие псориаза у близких родственников, п (%)	2 (10)
PASI, М \pm σ	21,6 \pm 6,5
BSA, М \pm σ	40,95 \pm 15,8
sPGA, М \pm σ	3,05 \pm 0,22
Псориатический артрит, п (%)	17 (85)
Периферический артрит, п (%):	
высокая степень активности, п (%)	3 (15)
умеренная степень активности, п (%)	5 (25)
Спондилит в сочетании с периферическим артритом, п (%):	
высокая степень активности, п (%)	2 (10)
умеренная степень активности, п (%)	7 (35)
Давность заболевания, М \pm σ	10,35 \pm 10,2
Число болезненных суставов, М \pm σ	9,94 \pm 8,13
Число припухших суставов, М \pm σ	3,12 \pm 3,31
DAS28, М \pm σ	4,2 \pm 1,5

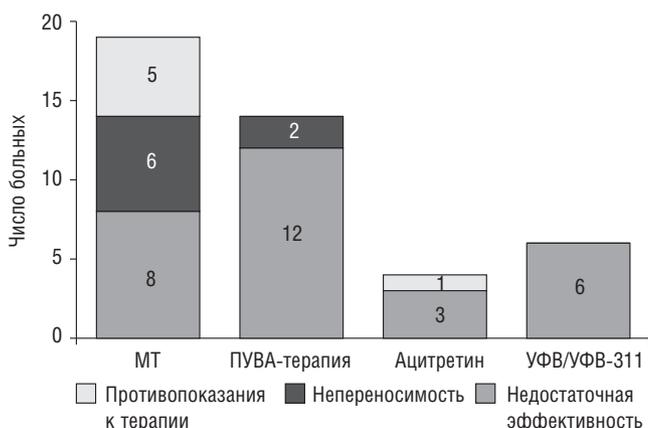


Рис. 1. Предшествующая терапия и ее эффективность

мощью BSA (Body Surface Area), общую оценку тяжести псориаза врачом (static Physician Global Assessment – sPGA). Поражение кожи считали легким при значении PASI <10, средней тяжести – при 10 ≤ PASI <20, тяжелым – при PASI ≥20. Оценивали качество жизни пациентов с использованием индекса DLQI.

Оценку степени тяжести псориаза и качества жизни больных псориазом проводили до назначения апремиласта, на 14-й и 26-й неделях терапии.

Для оценки активности и влияния терапии на периферический артрит использовали индекс DAS28 (Disease Activity Score), который определялся исходно и на 26-й неделе терапии, а также критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) на 14-й и 26-й неделях терапии.

Для оценки выраженности воспалительного процесса определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Также оценивали показатели липидного обмена – уровень триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и общего ХС в крови (табл. 2).

Повышение уровня СРБ отмечалось у 5 больных. Показатели липидного обмена в большинстве случаев оставались в пределах нормы, но уровень ХС и ЛПНП был снижен у 15 больных.

Согласно протоколу исследования, произведено 9 осмотров каждого пациента. Исходно, через 2 нед от начала терапии и далее каждые 4 нед проводили осмотр, антропометрические измерения (масса тела, окружность талии и бедер), фотографирование кожных покровов, собирали информацию о НР, регистрировали индексы:

Таблица 2 Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, М±σ

Показатели	Значение
ЧБС	9,94±8,13
ЧПС	3,12±3,31
Индекс DAS28	4,20±1,52
ТГ в крови, ммоль/л	1,28±0,73
ЛПНП, ммоль/л	2,36±0,86
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,32
Общий ХС, ммоль/л	4,39±1,35
СОЭ, мм/ч	18,69±19,08
Уровень СРБ, мг/л	7,76±12,81

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.

Таблица 3 Дизайн исследования

Показатели	Неделя							
	0	2	6	10	14	18	22	26
ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови	+							+
Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, серологическое исследование крови, консультация фтизиатра	+							
Индексы PASI/BSA/sPGA	+	+	+	+	+	+	+	+
Индекс качества жизни пациента DLQI	+				+			+
ЧБС/ЧПС	+				+			+
DAS28	+							+

sPGA, BSA, PASI. Исходно, через 14 и 26 нед определялись DLQI, ЧПС и ЧБС, индекс DAS28 (табл. 3).

Исходно выполняли клинический общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, анализ крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В, С, сифилис. Все пациенты были проконсультированы фтизиатром для исключения туберкулеза: проводились рентгенография органов дыхания и проба с рекомбинантным туберкулезным аллергеном (диаскинтест). На 26-й неделе повторно проведены: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (см. табл. 3).

Апремиласт назначали в соответствии с инструкцией по применению: в течение первых 5 дней титрование дозы (таблетки 10, 20, 30 мг), затем таблетки по 30 мг внутрь два раза в день, с интервалом 12 ч вне зависимости от приема пищи в течение 26 нед. Период скрининга – 1 мес, период проведения терапии – 26 нед, период наблюдения за пациентами без терапии – 1 мес.

В случае развития серьезных НР пациенты исключались из исследования.

Основным показателем эффективности апремиласта было уменьшение PASI как минимум на 50% (PASI50), а также динамика DAS28. Дополнительно оценивались динамика DLQI (дерматологический индекс качества жизни пациента) и sPGA, развитие НР.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде М±σ. Для сравнения данных, полученных при обследовании больных псориазом до и в процессе лечения, использовали критерий Уилкоксона. С помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена выявляли наличие корреляционных связей между показателями степени тяжести псориаза и ПсА. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

К 14-й неделе лечения PASI50 было отмечено у 12 (60%) пациентов, снижение PASI на 75% (PASI75) – у 5 (25%). К 26-й неделе лечения ответ PASI50 был получен у 14 (70%), PASI75 – у 7 (35%) пациентов (рис. 2).

Среднее значение индекса PASI к 14-й неделе терапии уменьшилось с 21,6±6,5 до 9,5±6,1 (p<0,001), к 26-й – до 8,7±7,0 (p<0,001); BSA – с 40,9±15,9 до 21,1±15,1 (p<0,001) и 19,4±19,9 (p<0,001); sPGA – с 3,05±0,2 до 2,15±0,93 (p=0,005) и 2,00±0,91 (p=0,002); DLQI – с 14,55±5,6 до 4,9±3,26 (p<0,001) и 6,00±5,25 (p<0,001) соответственно (рис. 3).

У больных ПсА среднее ЧБС после лечения статистически значительно уменьшилось с 9,9±8,1 до 2,5±3,2 (p=0,006), ЧПС – с 3,1±3,3 до 0,8±0,9 (p=0,021); DAS28 – с 4,2±1,5 до 2,43±1,04 (p=0,001; рис. 4).

На 26-й неделе терапии 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) достигнуто у 14 (81,2%) больных.

Обнаружена сильная корреляционная связь между значением индекса DAS28 и уровнем СРБ в крови больных (r=0,733; p=0,001).

Была проведена оценка безопасности терапии апремиластом. Большинство НР выявлены в течение первых 2 недель наблюдения: головные боли – у 7 пациентов, диарея – у 6, тошнота – у 5, головокружение – у 2, носовые кровотечения – у 2. Наблюдавшиеся НР были легкой степени тяжести, преходящие, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата и назначения дополнительной терапии.

Из исследования выбыли двое пациентов из-за развития НР. У одного из них на 10-й неделе лечения наблюдались сильные головные боли; больной консультирован неврологом, установлен диагноз: «Головная боль напряжения. Дорсопатия. Мышечно-тонический синдром на шейном уровне. Миофасциальный синдром. Краниалгии. Венозная дисциркуляция и цефалгия. Артериальная гипертензия?». Рекомендовано: исследование глазного дна, контроль артериального давления, лечебная физкультура, терапия миорелаксантами центрального действия, неопиоидный анальгетик центрального действия. После отмены апремиласта НР полностью разрешилось. Связь с исследуемым препаратом оценивается как возможная. Из исследования исключен.

У второго больного после 14-й недели терапии появились жалобы на тахикардию, слабость, панические атаки. Консультирован кардиологом, установлен диагноз: «Нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия». Рекомендовано: консультации иммунолога (с определением антител к миокарду) и эндокринолога (с определением уровня гормонов щитовидной железы: Т3, Т4, ТТГ), проба с дозированной физической нагрузкой и холтеровское мониторирование электрокардиограммы в динамике. После отмены апремиласта НР не разрешилось. Связь с исследуемым препаратом оценивается как сомнительная. Из исследования исключен.

Обсуждение

По результатам проведенного нами открытого неконтролируемого исследования показана высокая эффективность селективного ингибитора ФДЭ4 при псориазе и ПсА: к 26-й неделе терапии у 70% больных был достигнут ответ PASI50, у 80% – ACR20.

Важно отметить, что настоящее исследование проводилось у пациентов: с длительным анамнезом псориаза и ПсА; среднетяжелым и тяжелым псориазом; ПсА высокой и умеренной активности; с неэффективностью, непереносимостью или противопоказаниями к фототерапии, системным препаратам (MT, ароматические ретиноиды) в анамнезе, что, вероятно, объясняет, почему не все пациенты достигли PASI50 к 14-й неделе лечения.

С. Pincelli и соавт. [10] выявили уменьшение уровня ИЛ17F, ИЛ17A, ИЛ22, ФНОα в плазме крови у больных псориазом на фоне терапии апремиластом, в сравнении с плацебо. По данным многофакторного анализа продемонстрирована корреляция между снижением уровня этих цитокинов в плазме и уменьшением кожных проявлений заболевания. Однако авторы указывают на недостаточность данных в этой области и необходимость дальнейшего изучения фармакогеномики апремиласта.

М. Galluzzo и соавт. [11] описали случаи мультирезистентности псориаза к терапии, в том числе к комбинации апремиласта и ГИБП (устекинумаб), связывая это с полиморфизмом аллелей HLA-системы.

В ретроспективном исследовании М. Kishimoto и соавт. [12] эффективность апремиласта зависела от размера

высыпаний и была выше у больных с бляшками размером до 2,54 см (p=0,041). Авторы предположили, что апремиласт действует эффективнее при более легком течении псориаза и у больных с небольшой длительностью заболевания. Следует отметить, что в нашем исследовании такой закономерности выявлено не было.

В целом, наши данные подтверждают результаты предшествующих исследований эффективности и безопасности селективного ингибитора ФДЭ4. F. Cossarelli и соавт. [13] оценили эффективность апремиласта у больных ПсА. Ответ на лечение оценивался у 13 больных на 45-й день терапии апремиластом по схеме 30 мг 2 раза в день при помощи стандартизированных индексов и ультразвукового исследования I–V пястно-фаланговых и I–V проксимальных межфаланговых суставов. Авторами было выявлено значимое уменьшение воспалительного процесса в суставах при ультразвуковом обследовании уже к 45-му

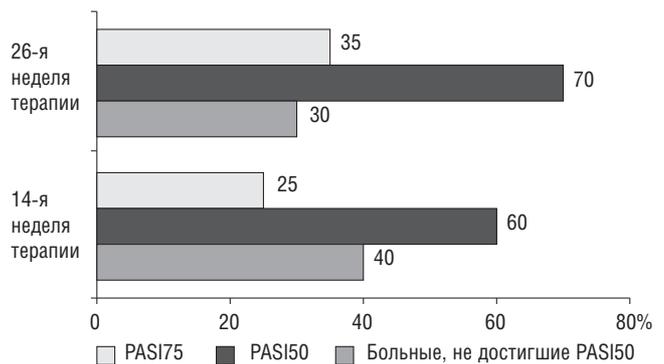


Рис. 2. Оценка эффективности проведенной терапии с использованием индекса PASI, %

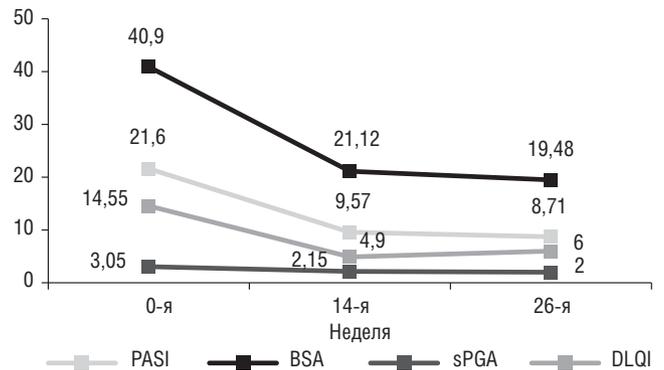


Рис. 3. Динамика PASI, BSA, sPGA и DLQI

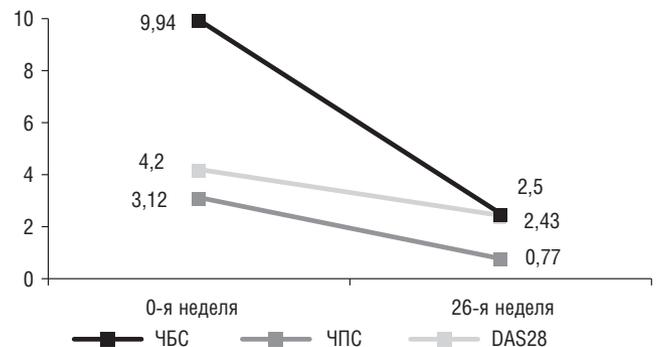


Рис. 4. Динамика показателей активности артрита

дню терапии. Отмечалось снижение медианы суставного счета с 15 [7; 5] до 3 [6; 25] ($p < 0,0001$).

В рандомизированном контролируемом исследовании ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast) принимали участие 844 больных псориазом. При назначении апремиласта по 30 мг 2 раза в день ответ наблюдался значительно чаще (33%), чем у больных, получавших плацебо (5%; $p = 0,0001$) [7]. Эффективность апремиласта у больных ПСА была подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований PALACE 1–4 [8, 9]. Так, согласно данным PALACE 1, к 16-й неделе у больных, принимавших апремилласт в дозе 20 и 30 мг 2 раза в день, было зарегистрировано значимое улучшение по критериям ACR20 в 30,4% ($p = 0,0166$) и 38,1% ($p = 0,0001$) случаев соответственно, в то время как в группе плацебо к 16-й неделе ответ ACR20 был достигнут только в 19% случаев. А в PALACE 4 к 16-й неделе у больных, никогда не получавших ранее БПВП, принимавших апремилласт в дозе 20 и 30 мг 2 раза в день, ответ ACR20 отмечался достоверно чаще, чем в группе плацебо (28; 30,7 и 15,9% соответственно; $p = 0,0062$) [14].

В ретроспективном исследовании E. V. Lee и соавт. [15] при назначении апремиласта 77 больным псориазом самыми частыми НР были диарея, головная боль и тошнота (в 15,6; 11,7 и 6% случаев соответственно). Терапию чаще всего прерывали по причине развития головных болей (в 6,5% случаев). Кроме того, авторы обращают внимание на тот факт, что в реальной клинической практике НР на апремилласт регистрировались реже, чем в клинических ис-

следованиях (57,2 и 66,4% соответственно к 16-й неделе терапии; $p < 0,05$). В то же время в реальной клинической практике пациенты чаще, чем в клинических исследованиях, прерывали терапию апремиластом из-за развития НР (18,8 и 5,3% соответственно; $p < 0,001$). Эти данные подтверждаются и нашими наблюдениями.

К ограничениям нашей работы следует отнести дизайн (открытое, неконтролируемое исследование) и малый размер выборки.

Заключение

Результаты открытого неконтролируемого исследования, проведенного на базе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, демонстрируют эффективность и безопасность терапии апремиластом у больных псориазом и ПСА с переносимостью/неэффективностью других видов терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 18-15-00372 «Прогнозирование ответа на таргетную терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова АА и др., редакторы. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Kubanova AA et al., editors. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem* [Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually Transmitted Infections]. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)].
2. 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
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis; development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом с артритом. Доступно по ссылке: http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticeskij_artrit.pdf [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriaticeskim artritom [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis]. Available from: http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticeskij_artrit.pdf (In Russ.)].
5. Wcislo-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezinska-Wcislo L, et al. Newer treatments of psoriasis regarding IL23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther*. 2017;30(6):12555. doi: 10.1111/dth.12555
6. Schafer PH, Truzzi F, Parton A, et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex. *Cell Signal*. 2016;28(7):753-63. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.007
7. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
8. 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, randomized, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
9. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement (PALACE 3). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S132.
10. Pincelli C, Schafer PH, French LE, et al. Mechanisms underlying the clinical effects of apremilast for psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(8):835-40.
11. Galluzzo M, D'Adamio S, Campione E, et al. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C*18:01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy. *Mol Diagn Ther*. 2018 (Pub Online: 03 Aug 2018). doi: 10.1007/s40291-018-0354-8
12. Kishimoto M, Komine M, Hioki T, et al. Real-world use of apremilast for patients with psoriasis in Japan. *J Dermatol*. 2018 (Pub Online: 31 Aug 2018). doi: 10.1111/1346-8138.14617
13. Ceccarelli F, Lucchetti R, Spinelli FR, et al. Early response to apremilast treatment in psoriatic arthritis: a real-life ultrasonographic follow-up study. *Rheumatology*. 2018;57(8):1490-1. doi: 10.1093/rheumatology/key145
14. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *J Rheumatol*. 2018;57:1253-63. doi: 10.1093/rheumatology/key032
15. Lee EB, Amin M, Egeberg A, et al. Adverse events associated with apremilast use and withdrawal for psoriasis in a real-world setting. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016 Oct;32(10):e393-e394. doi: 10.1111/jdv.15061

Эффективность лекарственной терапии коксита у больных анкилозирующим спондилитом по данным 12-месячного проспективного наблюдения

Петров А.В.¹, Белоглазов В.А.¹, Шевнина Я.О.², Петров А.А.¹

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия
295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; ²295034, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69

¹S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea 295006; ²69, Kievskaya St., Simferopol, Republic of Crimea 295034

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Contact: Andrei Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 25.09.18

Воспаление тазобедренных суставов (ТБС) при анкилозирующем спондилите (АС) — нередкое и прогностически неблагоприятное проявление болезни, и у 7–8% больных оно сопровождается необходимостью проведения эндопротезирования ТБС. В лечении коксита, ассоциированного с АС, применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сульфасалазин (ССЗ) и ингибиторы фактора некроза опухоли α . Однако влияние этих методов лечения на динамику структурных изменений ТБС в настоящее время не изучено. **Цель** исследования — оценить динамику клинических, рентгенологических и ультрасонографических показателей состояния ТБС у больных АС, получавших на протяжении 12 мес различные препараты: НПВП, ССЗ и адалимумаб (АДА).

Материал и методы. Проведено динамическое наблюдение за 78 больными АС, у которых определялись клинические, ультрасонографические и рентгенологические признаки воспаления ТБС. Больные были разделены на три группы: в 1-й пациенты (n=25) ежедневно принимали НПВП, во 2-й (n=26) помимо НПВП получали ССЗ в суточной дозе 2–3 г, в 3-й (n=27) проводилось лечение НПВП и АДА подкожно по 40 мг 1 раз в 2 нед. Кроме общепринятых клинических и лабораторных исследований всем больным проводилась рентгенография с оценкой индекса BASRI-Hip и ультрасонография ТБС.

Результаты и обсуждение. У больных 2-й группы применение ССЗ в течение 12 мес привело к уменьшению выраженности боли при движениях ТБС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с 26,1 [13,9; 42,7] до 69,3 [56,8; 79,3] мм (p<0,05), уровня СРБ с 4,4 [1,5; 6,9] до 15,2 [8,3; 21,8] мг/л (p<0,05) и толщины синовиальной оболочки с 6,7 [5,8; 8,5] до 9,6 [7,9; 11,8] мм (p<0,05) по сравнению с исходными данными. У больных 3-й группы назначение АДА привело к уменьшению боли с 14,2 [5,2; 26,7] до 72,1 [65,3; 89,1] мм (p<0,05), BASDAI и ASDAS-СРБ с 1,7 [1,1; 3,1] и 1,4 [1,1; 2,2] до 7,5 [5,9; 8,6] и 3,1 [2,6; 3,9] соответственно (p<0,05), содержания СРБ с 2,7 [0,2; 5,8] до 24,3 [17,4; 35,9] мг/л (p<0,05) и толщины синовиальной оболочки ТБС с 6,3 [5,0; 7,7] до 9,9 [8,1; 12,6] мм (p<0,05). ССЗ и АДА не оказывали существенного воздействия на динамику рентгенологического индекса BASRI-Hip и процесс образования новых остеофитов в ТБС.

Заключение. Использование ССЗ и АДА в комплексе лечения больных кокситом, ассоциированным с АС, приводит к снижению активности синовиита ТБС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; коксит; ультрасонография тазобедренных суставов; сульфасалазин; адалимумаб.

Для ссылки: Петров АВ, Белоглазов ВА, Шевнина ЯО, Петров АА. Эффективность лекарственной терапии коксита у больных анкилозирующим спондилитом по данным 12-месячного проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):727-730.

EFFICIENCY OF DRUG THERAPY FOR COXITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACCORDING TO THE DATA OF A 12-MONTH PROSPECTIVE FOLLOW-UP Petrov A.V.¹, Beloglazov V.A.¹, Shevnina Ya.O.², Petrov A.A.¹

Hip joint (HJ) inflammation in ankylosing spondylitis (AS) is a frequent manifestation and an unfavorable prognostic feature of the disease and it requires total hip arthroplasty in 7–8% of patients. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sulfasalazine (SSZ), and tumor necrosis factor- α inhibitors are used to treat AS-associated coxitis. However, the influence of these treatments on the time course of HJ structural changes has not been currently studied.

Objective: to estimate the time course of HJ changes clinical, X-ray, and ultrasonographic examination was performed in AS patients receiving various drugs: NSAIDs, SSZ, and adalimumab (ADA) during 12 months.

Subjects and methods. Seventy-eight AS patients who had clinical, ultrasonographic, and radiological signs of HJ inflammation were followed up. The patients were divided into three groups: 1) 25 patients who took NSAIDs daily; 2) 26 patients who received NSAIDs and SSZ in a daily dose of 2–3 g; 3) 27 patients who were treated with NSAIDs and subcutaneous injections of ADA 40 mg once every 2 weeks. In addition to conventional clinical and laboratory investigations, all the patients underwent radiography with Bath Ankylosing Spondylitis Radiology HIP Index (BASRI-Hip) estimation and HJ ultrasonography.

Results and discussion. In Group 2, 12-month SSZ use led to a reduction in median pain intensity during HJ movements on a visual analog scale (VAS) from 26.1 [13.9; 42.7] to 69.3 [56.8; 79.3] mm (p<0.05), CRP levels from 4.4 [1.5; 6.9] to 15.2 [8.3; 21.8] mg/l (p<0.05), and synovial membrane thickness from 6.7 [5.8; 8.5] to 9.6 [7.9; 11.8] mm (p<0.05) compared to the basic data. In Group 3, ADA administration resulted in pain reduction from 14.2 [5.2; 26.7] to 72.1 [65.3; 89.1] mm (p<0.05), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score based on C-reactive protein (ASDAS-CRP) from 1.7 [1.1; 3.1] and 1.4 [1.1; 2.2] to 7.5 [5.9; 8.6] and 3.1 [2.6; 3.9], respectively (p<0.05), CRP levels from 2.7 [0.2; 5.8] to 24.3 [17.4; 35.9] mg/l (p<0.05), and HJ synovial membrane thickness from 6.3 [5.0; 7.7] to 9.9 [8.1; 12.6] mm (p<0.05). SSZ and ADA did not substantially affect the time course of changes in BASRI-Hip and the process of new osteophyte formation in HJ. **Conclusion.** The use of SSZ and ADA in the complex treatment of patients with AS-associated coxitis leads to a lower HJ synovitis activity.

Keywords: ankylosing spondylitis; coxitis; hip joint ultrasonography; sulfasalazine; adalimumab.

For reference: Petrov AV, Beloglazov VA, Shevnina YaO, Petrov AA. Efficiency of drug therapy for coxitis in patients with ankylosing spondylitis according to the data of a 12-month prospective follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):727-730 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2018-727-730

Воспаление тазобедренных суставов (ТБС) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) является нередким и прогностически неблагоприятным проявлением болезни. По данным ряда российских и международных исследований, частота выявления клинических и ультразвуковых признаков коксита при АС составляет от 24 до 56% [1–3]. У 7–8% больных АС структурные изменения в ТБС настолько выражены, что требуют эндопротезирования суставов [1, 2]. Развитие коксита, как правило, ассоциируется с более тяжелыми аксиальными проявлениями болезни и быстрым темпом формирования синдесмофитов в телах позвонков [4, 5], а также часто сопровождается энтезитами [1, 6].

Лечение воспалительного процесса в ТБС обычно проводится в соответствии с общими рекомендациями по терапии аксиального спондилоартрита с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина (ССЗ), ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и интерлейкина 17 (ИЛ17) [7]. Имеются также данные об эффективности метотрексата в лечении рефрактерных форм коксита при АС [8]. В то же время данных о позитивном влиянии этих препаратов на динамику воспаления и структурных изменений ТБС явно недостаточно. Следует отметить лишь одну работу, в которой продемонстрирована стабилизация размеров суставной щели ТБС в течение 4-летнего периода лечения больных АС инфликсимабом [9].

Цель исследования – оценить динамику клинических, рентгенологических и ультразвуковых показателей состояния ТБС у больных АС, получавших на протяжении 12 мес различные препараты: НПВП, ССЗ и адалимумаб (АДА).

Материал и методы

В исследование были включены 78 больных АС, соответствовавших Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. и имевших хотя бы одно из следующих проявлений поражения ТБС: боль в паховой области при активных и пассивных движениях в ТБС, утолщение синовиальной оболочки ТБС и сужение суставной щели ТБС, которое соответствовало значению индекса BASR-Hip 1 и 2 [10]. В исследование не включались пациенты с травмой таза и ТБС в анамнезе, больные после эндопротезирования ТБС и коленных суставов, больные, принимающие глюкокортикоиды, а также пациенты с выраженным сужением суставной щели ТБС (индекс BASRI-Hip 3 и 4). Среди наблюдаемых больных было 17 женщин и 61 мужчина, медиана возраста пациентов составила 37,6 [28,2; 48,5] года, длительности заболевания – 12,8 [2,3; 23,0] года. Больные были

разделены на три группы в зависимости от применяемой терапии АС. В 1-й (n=25) пациенты ежедневно принимали НПВП, имели преимущественно аксиальные симптомы или непереносимость ССЗ (в дозе 1–2 г в сутки из-за гастроинтестинальных неблагоприятных реакций), в начале наблюдения у них была повышена доза или произошла смена препарата из группы НПВП из-за отсутствия эффекта. Во 2-й (n=26) помимо НПВП назначался ССЗ с увеличением суточной дозы до 2–3 г в течение 1-го месяца наблюдения. В 3-й (n=27) больным, которые принимали НПВП в постоянном режиме или по требованию, добавлялся к лечению АДА в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в 2 нед (18 больных с периферическими артритам этой группы также принимали ССЗ в суточной дозе 2 г в течение ≥ 3 мес от начала наблюдения). Период наблюдения за больными составил 12 мес. Исходно, через 6 и 12 мес проводилось клиническое и ультразвуковое исследование. Рентгенография ТБС в прямой проекции выполнялась в начале наблюдения и через 12 мес, рентгенологические данные оценивались совместно рентгенологом и исследователем-ревматологом. Индекс BASRI-Hip определялся на основании консенсуса. У 69 из 78 больных, включенных в исследование, наблюдалось двустороннее поражение ТБС, при оценке рентгенологической динамики учитывалось наибольшее значение индекса BASRI-Hip. У 9 пациентов поражение ТБС было односторонним.

Клиническое исследование дополнялось оценкой боли при активных и пассивных движениях в ТБС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), измерением максимального межлодыжечного расстояния (ММЛР), определением индекса BASDAI, ASDAS-СРБ, уровнем С-реактивного белка (СРБ). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС проводилось на аппарате ESAOTE MyLab 50 (Esaote, Италия) с применением конвексного и линейного датчиков с частотой от 5 до 15 МГц.

У всех больных при проведении УЗИ ТБС изучалась поверхность вертлужной впадины и головки бедренной кости с целью выявления остеофитов и костных эрозий (рис. 1), измерялась величина шеечно-капсулярного расстояния (ШКР; расстояние от шейки бедренной кости до капсулы сустава). Признаком синовиита считалось увеличение ШКР > 7 мм (рис. 2).

Больные разных групп не различались по демографическим и большинству исходных клинических и лабораторных параметров, хотя некоторые показатели активности болезни в 3-й группе были выше, чем в 1-й и во 2-й, а во 2-й – выше, чем в 1-й (табл. 1). Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) для последующей статистической обработки. Различия оценивались по критерию Манна–Уитни.

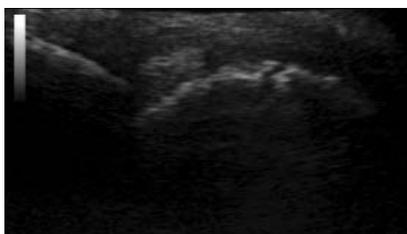


Рис. 1. Эрозии и остеофиты по контуру головки бедренной кости

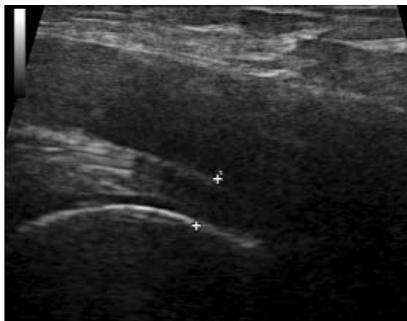


Рис. 2. ШКР ТБС

Результаты

При оценке динамики клинических и лабораторных показателей активности АС и коксита в течение 12 мес (табл. 2) в 1-й группе не отмечалось статистически значимых изменений. Во 2-й группе через 12 мес наблюдалось достоверное ($p<0,05$) уменьшение боли при движениях в ТБС и содержания СРБ по сравнению с исходным уровнем. Также наблюдалась тенденция к снижению значений индексов BASDAI и ASDAS-СРБ. У больных 3-й группы была зафиксирована более выраженная позитивная динамика: статистически достоверное снижение индексов BASDAI и ASDAS-СРБ, значений СРБ и боли при движении в ТБС после 6 и 12 мес лечения. Также отмечалась тенденция к увеличению ММЛР, которое не достигло статистической достоверности.

В 3-й группе после 6 и 12 мес лечения индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, интенсивность боли при движениях в ТБС и уровень СРБ были достоверно ниже, чем в 1-й группе ($p<0,05$). Также в 3-й группе в процессе лечения были достигнуты достоверно более низкие значения индекса BASDAI, боли в ТБС через 6 и 12 мес и концентрации СРБ через 6 мес по сравнению со 2-й группой ($p<0,05$). Несмотря на то что большинство показателей во 2-й группе после 6 и 12 мес лечения были ниже, чем в 1-й, статистически достоверных различий между ними не было.

При УЗИ ТБС в начале наблюдения у 72 из 78 больных наблюдались признаки активного синовита в виде увеличения ШКР >7 мм. У 32 больных ШКР варьировала от 7 до 9 мм, у 23 – от 9 до 12 мм, у 17 – превышала 12 мм. Медиана ШКР составила 9,36 [7,1; 10,9] мм. Эрозии по контуру головки бедренной кости были отмечены у 13, а остеофиты по контуру вертлужной впадины и головки бедренной кости – у 25 больных.

В течение периода наблюдения у больных 1-й группы ШКР не претерпело существенных изменений. Исходно медиана ШКР составила 9,32 [7,3; 11,1] мм, через 6 мес – 9,5 [6,7; 12,2] мм и через 12 мес – 8,4 [7,0; 10,6] мм ($p>0,1$). У больных 2-й группы наблюдалось уменьшение ШКР: с 9,6 [7,9; 11,8] до 7,9 [6,8; 11,2] мм – через 6 мес и до 6,7 [5,8; 8,5] мм – через 12 мес. При этом после 12 мес лечения уменьшение ШКР достигло уровня статистической достоверности ($p=0,048$). У больных 3-й группы отмечалось статистически достоверное уменьшение ШКР с 9,9 [8,1; 12,6] до 6,2 [5,3; 7,6] мм через 6 мес, и до 6,3

[5,0; 7,7] мм через 12 мес ($p<0,05$). У больных 2-й и 3-й групп через 12 мес не было случаев формирования новых краевых костных эрозий, но у двух больных 2-й группы и трех больных 3-й группы отмечалось формирование новых остеофитов.

Через 12 мес отмечалось увеличение индекса BASRI-Hip на 1 у трех больных 1-й группы (12,0%) и у одного больного 2-й группы (3,8%). В 3-й группе BASRI-Hip не увеличивался.

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика больных

Показатель	Группа		
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=27)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,2 [29,4; 50,6]	34,5 [25,8; 47,1]	39,8 [31,4; 49,8]
Мужчины, n (%)	19 (76,0)	23 (88,5)	19 (70,4)
Длительность болезни, годы, n (%):			
<5	7 (28,0)	4 (15,4)	2 (7,4)
5–15	9 (36,0)	10 (38,5)	13 (48,1)
>15	9 (36,0)	12 (46,2)	12 (44,4)
Синдесмофиты, n (%)	8 (32,0)	12 (46,2)	13 (48,1)
Энтезиты, n (%)	14 (56,0)	13 (50,0)	16 (59,3)
Периферический артрит, n (%)	3 (12,0)	23 (88,5)*	18 (66,7)***
Увеит (в том числе по данным анамнеза), n (%)	0	1 (3,8)	5 (18,5)
Индекс BASRI-Hip 0, n (%)	4 (16,0)	7 (26,9)	5 (18,5)
Индекс BASRI-Hip 1, n (%)	13 (52,0)	10 (38,5)	10 (37,0)
Индекс BASRI-Hip 2, n (%)	8 (32,0)	9 (34,6)	12 (44,4)**
Эрозии по данным УЗИ, n (%)	3 (12,0)	4 (15,7)	6 (22,2)*****
Остеофиты по данным УЗИ, n (%)	3 (12,0)	5 (19,2)	9 (33,3)*****
Индекс BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [3,4; 7,1]	6,2 [3,9; 7,4]	7,5 [5,9; 8,6]
Индекс ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [2,0; 3,2]	2,5 [1,9; 3,1]	3,1 [2,6; 3,9]*****
Боль при движениях в ТБС, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,3 [43,9; 65,4]	69,3 [56,8; 79,3]	72,1 [65,3; 89,1]
ММЛР, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	91,0 [87,3; 106,5]	84,3 [69,8; 7,8]	79,3 [64,2; 92,3]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,1 [3,5; 13,8]	15,2 [8,3; 21,8]*	24,3 [17,4; 35,9]*****
Носительство HLA-B27 антигена, n (%)	17 (68,0)	20 (76,9)	23 (85,2)

Примечание. $p<0,05$; * – для 1-й и 2-й групп, ** – для 2-й и 3-й групп, *** – для 1-й и 3-й групп.

Таблица 2 Динамика основных показателей активности АС за 12 мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Время оценки	Группа		
		1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=27)
Индекс BASDAI	Исходно	5,8 [3,4; 7,1]	6,2 [3,9; 7,4]	7,5 [5,9; 8,6]
	6-й месяц	4,5 [3,0; 6,8]	4,7 [2,5; 6,1]	1,6 [0,8; 2,5]*
	12-й месяц	4,9 [3,1; 6,0]	4,1 [2,8; 5,3]	1,7 [1,1; 3,1]*
Индекс ASDAS-СРБ	Исходно	2,6 [2,0; 3,2]	2,5 [1,9; 3,1]	3,1 [2,6; 3,9]
	6-й месяц	2,4 [1,9; 3,0]	1,9 [1,3; 2,5]	1,1 [0,5; 2,0]*
	12-й месяц	2,9 [2,1; 3,6]	2,0 [1,4; 2,5]	1,4 [1,1; 2,2]*
ВАШ боли при движениях в ТБС, мм	Исходно	56,3 [43,9; 65,4]	69,3 [56,8; 79,3]	72,1 [65,3; 89,1]
	6-й месяц	42,5 [27,3; 61,6]	43,8 [22,3; 59,5]	18,2 [4,0; 22,7]*
	12-й месяц	40,1 [23,5; 58,9]	26,1 [13,9; 42,7]*	14,2 [5,2; 26,7]*
ММЛР, см	Исходно	91,0 [87,3; 106,5]	84,3 [69,8; 97,8]	79,3 [64,2; 92,3]
	6-й месяц	94,4 [83,3; 112,9]	97,7 [78,1; 106,3]	101,5 [89,5; 109,2]
	12-й месяц	92,9 [78,3; 110,0]	101,9 [82,1; 113,2]	103,8 [87,6; 107,5]
СРБ, мг/л	Исходно	9,1 [3,5; 13,8]	15,2 [8,3; 21,8]	24,3 [17,4; 35,9]
	6-й месяц	10,6 [3,0; 17,5]	5,4 [2,3; 9,8]	1,2 [0,2; 3,8]*
	12-й месяц	8,9 [2,4; 16,3]	4,4 [1,5; 6,9]*	2,7 [0,2; 5,8]*

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

Обсуждение

Таким образом, данные проведенного исследования демонстрируют способность АДА и, в меньшей степени, ССЗ уменьшать клинические симптомы коксита и другие показатели активности АС. Включение в комплекс терапии больных АС и кокситом ССЗ и АДА также привело к исчезновению у большинства из них ультразвукографических признаков синовита ТБС и предотвращению формирования новых костных эрозий. В то же время динамика рентгенологических изменений ТБС на фоне лечения АДА, ССЗ и НПВП существенно не различалась.

Как известно, патогенез структурных повреждений ТБС при воспалительном процессе, ассоциированном с АС, имеет свои особенности. В исследовании Н. Appel и соавт. [11] было показано, что первичным местом клеточной воспалительной инфильтрации при коксите у больных АС является граница между субхондральной костью и хрящом, где обнаруживаются скопления активированных остеокластов. В отличие от ревматоидного артрита и остеоартрита, воспаление и краевая резорбция субхондральной кости происходят только при наличии хрящевой ткани. После полного разрушения слоя гиалинового хряща воспалительная резорбция кости с образованием костных эрозий сменяется процессом избыточного остеосинтеза с формированием остеофитов и синдесмофитов [12]. Наблюдавшееся в настоящем исследовании практически полное купирование синовита ТБС под влиянием АДА может иметь значение для предотвращения образования новых костных эрозий и остеофитов, а также деструкции хря-

ща. С практической точки зрения, немаловажным является тот факт, что ССЗ оказался достаточно эффективным в подавлении синовиального воспаления ТБС. Это позволяет рекомендовать его применение у больных АС при наличии клинических и ультразвукографических признаков синовита ТБС.

Заключение

У больных АС и кокситом под влиянием терапии с включением ССЗ и АДА наблюдается уменьшение боли при движениях в ТБС, концентрации СРБ и ультразвукографических признаков воспаления синовиальной оболочки ТБС.

Включение АДА в комплекс лечения больных АС и кокситом приводит к более выраженному уменьшению клинических и ультразвукографических показателей активности воспаления ТБС, снижению индексов BASDAI и ASDAS-СРБ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010;49:73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
2. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-13 [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8-13 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2005-610
3. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
4. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883-7.
5. Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, et al. Predictive factors of severity of spondyloarthropathy in North Africa. *Br J Rheumatol*. 1995;34:1139-45. doi: 10.1093/rheumatology/34.12.1139
6. Петров АВ, Фурсова ВА. Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):139-42 [Petrov AV, Fursova VA. Clinical heterogeneity of early axial spondyloarthritis: Analysis of clinical and radiological findings in Crimea's patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):139-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-139-142
7. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
8. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of treatment with the anti-TNF- α antibody infliximab. *Rheumatology*. 2006;45:129-38.
9. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452-5 [Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: Are there prospects? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(4):452-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455
10. Mackay K, Mack C, Brophy S, et al. The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI). *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2263-70. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2263::AID-ART23>3.0.CO;2-I
11. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1805-13. doi: 10.1002/art.21907
12. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis: at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol*. 2000;27:2295-301.

Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина 6

Герасимова Е.В.¹, Попкова Т.В.¹, Алексанкин А.П.¹, Мартынова А.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
2119991 Москва, ул. Трубетцкая, 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: Елена Владимировна Герасимова;
gerasimovaev@list.ru

Contact: Elena Gerasimova;
gerasimovaev@list.ru

Поступила 05.07.18

При хорошо изученной клинической эффективности и безопасности данные о влиянии терапевтического ингибирования интерлейкина 6 (ИЛ6) на В-клетки малочисленны и противоречивы. Предварительные сообщения показали, что функция В-клеток и гуморальный иммунный ответ могут быть модулированы под влиянием ингибитора рецепторов ИЛ6.

Цель исследования – оценить влияние 12-месячной терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) на фенотип В-клеток и экспрессию генов при РА и проанализировать связь между субпопуляциями В-клеток и активностью РА. **Материал и методы.** Обследовано 24 пациента с РА (20 женщин и 4 мужчины); медиана возраста составила 55 [49; 64] лет; продолжительности болезни – 72 [24; 108] мес; DAS28 – 5,8 [5,3; 6,3]; все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 87% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Пациенты получали ТЦЗ из расчета 8 мг/кг каждые 4 нед. После 12 мес лечения согласно критериям эффективности EULAR (DAS28) хороший эффект был достигнут у 54%, удовлетворительный – у 46% больных РА. Контрольная группа состояла из 29 добровольцев (21 женщина и 8 мужчин; медиана возраста – 58,5 [53,0; 62,0] года).

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили при включении в исследование и через 12 мес. Абсолютное и относительное количество CD19+В-лимфоцитов, В-клеток памяти (CD19+CD27+), непереключенных (CD19+IgD+CD27+) и переключенных (CD19+IgD-CD27+) В-клеток памяти, наивных (CD19+IgD+CD27-), двойных негативных (CD19+IgD-CD27-), транзиторных (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27) В-клеток, плазмочитов (CD19+CD38+) и плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-) определялось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии.

Результаты и обсуждение. У больных РА относительное и абсолютное количество В-клеток памяти (CD19+CD27+) (1,3 [0,9; 1,7]%, 0015 [0,001; 0,003] • 10⁹/л), переключенных В-клеток памяти (CD19+IgD-CD27+) (6,8 [3,6; 11,6]%, 0,01 [0,005; 0,02] • 10⁹/л) и абсолютное число транзиторных В-клеток (CD19+CD38++CD10+IgD+CD27-) (0,00009 [0; 0,00028] • 10⁹/л) оказалось ниже, чем у доноров: 2,2 [1,1; 3,0]%, 0,003 [0,001; 0,007] • 10⁹/л; 12,8 [9,3; 17,0]%, 0,02 [0,01; 0,04] • 10⁹/л; 0,0001 [0; 0,0003] • 10⁹/л соответственно (p<0,05 для всех случаев). Через 12 мес после начала терапии ТЦЗ определялось снижение относительного и абсолютного количества плазмобластов (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-) с 0,15 [0,1; 0,3] до 0,1 [0,01; 0,1] и с 0,0003 [0,00007; 0,004] • 10⁹/л до 0,0001 [0; 0,0003] • 10⁹/л соответственно (p<0,05).

При этом относительное и абсолютное количество В-клеток памяти (CD19+CD27+) и переключенных клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) у пациентов с РА оставалось ниже, чем у доноров: 1,0 [0,7; 1,2] и 2,2 [1,1; 3,0]%; 0,001 [0,006; 0,003] • 10⁹/л и 0,003 [0,001; 0,007] • 10⁹/л; 3,1 [1,1; 4,2] и 12,8 [9,3; 17,0]%; 0,003 [0,002; 0,006] • 10⁹/л и 0,02 [0,01; 0,04] • 10⁹/л соответственно (p<0,05 для всех случаев). Численность других субпопуляций В-лимфоцитов через 12 мес существенно не изменилась. У больных РА при включении в исследование были выявлены корреляции между абсолютным количеством В-клеток памяти (CD19+CD27+) и уровнем С-реактивного белка (r=0,50; p<0,05); абсолютным количеством плазмобластов (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-) и содержанием РФ (r=0,41 и r=0,52; p<0,05). Корреляций субтипов В-клеток с клинико-лабораторными показателями через 12 мес после назначения ТЦЗ не отмечалось.

Заключение. Имунофенотипирование субтипов В-лимфоцитов периферической крови показало уменьшение относительного и абсолютного количества В-клеток памяти (CD19+CD27+) и переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) у больных РА по сравнению со здоровыми донорами. Выявленные корреляции между числом В-клеток памяти, плазмобластов и значениями лабораторных показателей у больных с высокой активностью РА могут свидетельствовать об участии В-лимфоцитов в патогенезе РА. Наблюдалось снижение уровня плазмобластов после 12 мес терапии ТЦЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибитор рецепторов интерлейкина 6; тоцилизумаб; CD19+В-клетки; В-клетки памяти; наивные В-клетки; двойные негативные В-клетки; проточная цитофлуориметрия. **Для ссылки:** Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Алексанкин АП и др. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина 6. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):731-738.

B-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE EFFECT OF AN INTERLEUKIN-6 RECEPTOR INHIBITOR ON THEM Gerasimova E.V.¹, Popkova T.V.¹, Aleksankin A.P.¹, Martynova A.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The clinical efficacy and safety of interleukin-6 (IL-6) receptor blockade have been well studied, but the data on the impact of therapeutic inhibition of IL-6 on B cells are scarce and contradictory. Preliminary reports have shown that B cell function and a humoral immune response may be modulated by an IL-6 receptor inhibitor.

Objective: to assess the effect of 12-month tocilizumab (TCZ) therapy on B-cell phenotype and gene expression in RA and to analyze the association between B-cell subsets and RA activity.

Subjects and methods. Examinations were made in 24 active RA patients (20 women and 4 men) (median age, 55 [49; 64] years; disease duration, 72 [24; 108] months; DAS28 5.8 [5.3; 6.3]; the patients were seropositive for rheumatoid

factor (RF) (100%) and for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (87.3%). The patients received TCZ 8 mg/kg every 4 weeks. After 12 months of therapy, 54% of patients were categorized as good responders, 46% as moderate responders according to the EULAR response criteria. A control group consisted of 29 volunteers (21 women and 8 men; median age, 58.5 [53.0; 62.0] years).

Peripheral blood lymphocytes were immunophenotyped at the time of enrollment and after 12 months. The absolute and relative counts of CD19+B lymphocytes, memory B cells (CD19+CD27+), non-switched memory B cells (CD19+IgD+CD27+), switched memory B cells (CD19+IgD-CD27+), naive (CD19+IgD+CD27-), double-negative (CD19+IgD-CD27-), transitional (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27) B cells, plasma cells (CD19+CD38+), and plasmablasts (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-) were estimated using multicolor flow cytometry.

Results and discussion. The relative and absolute counts of memory B cells (CD19+CD27+) (1.3 [0.9; 1.7]%, 0015 [0.001; 0.003] $\cdot 10^9/l$), switched memory B cells (CD19+IgD-CD27+) (6.8 [3.6; 11.6]%, 0.01 [0.005; 0.02] $\cdot 10^9/l$), and the absolute number of transitional B cells (CD19+CD38++CD10+IgD+CD27-) (0.00009 [0; 0.00028] $\cdot 10^9/l$) were found to be lower in RA patients than in donors: 2.2 [1.1; 3.0]%, 0.003 [0.001; 0.007] $\cdot 10^9/l$; 12.8 [9.3; 17.0]%, 0.02 [0.01; 0.04] $\cdot 10^9/l$; 0.0001 [0; 0.0003] $\cdot 10^9/l$, respectively ($p < 0.05$ for all cases). After 12 months of TCZ therapy initiation, there were decreases in the relative and absolute counts of plasmablasts (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-) from 0.15 [0.1; 0.3] to 0.1 [0.01; 0.1] and from 0.0003 [0.00007; 0.004] $\cdot 10^9/l$ to 0.0001 [0; 0.0003] $\cdot 10^9/l$, respectively ($p < 0.05$). At the same time, the relative and absolute counts of memory B cells (CD19+CD27+) and switched memory B cells (CD19+CD27+IgD-) remained lower in RA patients than in donors: 1.0 [0.7; 1.2] and 2.2 [1.1; 3.0]%; 0.01 [0.006; 0.003] $\cdot 10^9/l$ and 0.003 [0.001; 0.007] $\cdot 10^9/l$; 3.1 [1.1; 4.2] and 12.8 [9.3; 17.0]%; 0.003 [0.002; 0.006] $\cdot 10^9/l$ and 0.02 [0.01; 0.04] $\cdot 10^9/l$, respectively ($p < 0.05$ for all cases). Following 12 months of TCZ therapy, the numbers of other B-cell subpopulations were not considerably altered. When included in the study, the patients with RA showed correlations between the absolute count of memory B cells (CD19+CD27+) and the level of C-reactive protein ($r = 0.50$; $p < 0.05$); between the absolute count of plasmablasts (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-) and the level of RF ($r = 0.41$ and $r = 0.52$; $p < 0.05$). There were no correlations of B cell subsets with clinical and laboratory findings after 12 months of TCZ initiation.

Conclusion. Immunophenotyping of peripheral blood B lymphocyte subsets showed the lower relative and absolute counts of memory B cells (CD19+CD27+) and switched memory B cells (CD19+CD27+IgD-) in RA patients than in healthy donors. The found correlations between the counts of memory B cells and plasmablasts and the values of laboratory parameters in patients with high RA activity may suggest that B lymphocytes are involved in the pathogenesis of RA. There was a decline in plasmablast levels after 12 months of TCZ therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin-6 receptor inhibitor; tocilizumab; CD19+ B cells; memory B cells; naive B cells; double negative B cells; flow cytometry.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Aleksankin AP, et al. B-lymphocyte subpopulations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of an interleukin-6 receptor inhibitor on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):731-738 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-731-738

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. В основе развития РА лежит активация В-клеток, которая приводит как к антителозависимым, обуславливающим образование ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), так и неантителозависимым реакциям, включающим стимуляцию артритогенных Т-клеток и продукцию цитокинов [2–4]. Среди широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в патогенезе РА, важная роль принадлежит интерлейкину 6 (ИЛ6) [5, 6]. ИЛ6 – плейотропный цитокин, который синтезируется многими клетками, включая В-лимфоциты [7], и проявляет широкий спектр «провоспалительных» биологических эффектов. Он вызывает поликлональную активацию В-клеток, плазмодитоз и В-клеточную неоплазию [8].

Успех анти-В-клеточной терапии вызвал интерес к изучению влияния на субпопуляции В-лимфоцитов препаратов, направленных против воспалительных медиаторов [9]. Для лечения пациентов с высокой активностью РА с успехом применяются ингибиторы рецепторов ИЛ6, оказывающие быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений [6]. При хорошо изученной клинической эффективности и безопасности данные об их влиянии на В-клетки малочисленны и противоречивы [10, 11].

Цель настоящей исследования – уточнить влияние ингибитора рецепторов ИЛ6 на основные субпопуляции В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с РА.

Материал и методы

В исследование включено 24 пациента (20 женщин и 4 мужчины) с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Медиана возраста составила 55 [49; 64] лет, длительности РА – 72 [24; 108] мес. Все больные были серопозитивны по IgM РФ, 64% – по АЦЦП. Развернутая стадия РА зафиксирована у 8 (33%), поздняя – у 16 (67%) больных. Больные РА имели высокую степень активности заболевания: медиана DAS28 – 5,8 [5,3; 6,3], SDAI – 31 [24; 34], CDAI – 29 [24; 32] баллов; функциональное состояние пациентов по индексу HAQ – 1,6 [1,3; 2,1]. Внеосновные проявления выявлены у 38% больных. Общая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 1.

У 42% пациентов отмечена неэффективность, у 58% – непереносимость предшествовавшей терапии БПВП (MT, ЛЕФ, ССЗ). При включении в исследование ГК принимали 54% больных, НПВП – 75% (см. табл. 1). Терапия ГИБП до включения в исследование не проводилась. Всем пациентам в течение 12 мес проводилось лечение тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 8 мг/кг, 11 из них (46%) получали его в виде монотерапии, 13 (54%) – в комбинации с МТ (медиана дозы 17,5 [15; 20] мг/нед). Контрольная группа состояла из 29 здоровых добровольцев (21 женщина и 8 мужчин, медиана возраста 58,5 [53; 62] года).

Для исследования использовали цельную кровь из локтевой вены в количестве 2,7 мл, которую собирали в вакуумную пробирку с добавлением солей ЭДТА в концентрации 1,6 мг/мл (S-monovette, 2,7 ml КЗЕ; Sarstedt, Германия). Иммунофенотипирование В-лимфоцитов периферической крови, включавшее определение В-клеток (CD19+), общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+), непереключенных (CD19+IgD+CD27+) и переключенных (CD19+IgD-CD27+) В-клеток памяти,

наивных (CD19+IgD+CD27-), двойных негативных клеток (CD19+IgD-CD27) и транзиторных (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-клеток, плазмочитов (CD19+CD38+) и плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), проводилось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Использовались конъюгированные мышиные моноклональные антитела (мАТ): CD19-ECD (R Phycoerythrin-Texas Red®-X, IgG1, фикоэритрин техасский красный); CD45-PC7 (R Phycoerythrin Cyanin 7, IgG1, фикоэритрин цианин 7), CD38-PC5 (R Phycoerythrin Cyanin 5.1, IgG1, фикоэритрин цианин 5.1); CD20-PC5 (Beckman Coulter, США); CD10-PE (IgG1, HI10a), CD27-PE (IgG1, MT271; Becton Dickinson, США), а также человеческие мАТ: IgD-FITC (fluorescein isothiocyanate, IA62, флюоресцеин-изотиоцианат; Becton Dickinson, США). Изотипический (негативный) контроль проводился для определения границ неспецифического связывания рецепторов В-лимфоцитов с мАТ с помощью набора реагентов Simultest IMK Plus Kit (CD45-FITC, CD14-PE, CD3-FITC, CD19-PE, CD4-FITC, CD8-PE) и IgG1-FITC, IGG2a-PE (Becton Dickinson, США).

Для каждого пациента использовались две полипропиленовые пробирки Coulter (12×75 мм; Beckman Coulter, США). К 50 мкл ($1 \cdot 10^6$ клеток) образцов крови добавляли 5 мкл меченых мАТ и помещали в темное место при комнатной температуре. После 15-минутной инкубации эритроциты лизировали с помощью коммерческого набора IOTest 3 Lysing Solution (Beckman Coulter, США). В полученную суспензию лимфоцитов вносили 50 мкл Flow-Count™ Fluorospheres и проводили оценку результатов пятицветного окрашивания лимфоцитов на анализаторе NAVIOS. Для каждого анализа было подсчитано 50 000 событий. Клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интер-

квартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В отличие от здоровых доноров, у пациентов с РА на момент включения в исследование были выявлены более низкие уровни общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+) и переключенных В-клеток памяти (CD19+IgD-CD27+; $p < 0,05$; табл. 2, рис. 1 и 2). Кроме того, у пациентов с РА, в отличие от группы контроля, отмечено достоверное снижение абсолютного числа транзитор-

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с РА (n=24)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	55 [49; 64]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	20 (83) / 4 (17)
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	72 [24; 108]
Стадия, n (%):	
развернутая	8 (33)
поздняя	16 (67)
Внесуставные проявления, %	38
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [5,3; 6,3]
РФ+, %	100
АЦП+, %	64
SDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	31 [24; 34]
CDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	29 [24; 32]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [1,3; 2,1]
Неэффективность трех и более БПВП, %	42
Непереносимость БПВП, n (%)	14 (58)
в том числе:	
MT	9 (38)
MT+ЛЕФ	3 (12)
MT+ЛЕФ+ССЗ	2 (8)
Прием ГК, %	54
Прием НПВП, %	75

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, MT – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид; ССЗ – сульфасалазин, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. * – $p = 0,03$.

Таблица 2 Численность основных субпопуляций В-лимфоцитов у больных РА и здоровых доноров, (%) / абсолютное количество ($\cdot 10^9/\text{л}$)

Субпопуляция	Доноры (n=29)	РА (n=24)	
		исходно	через 12 мес
CD19+ В-клетки	8,5 (7,2–11,0) / 0,2 (0,1–0,2)	8,4 (6,0–10,5) / 0,11 (0,1–0,2)	8,7 (7,7–12,1) / 0,15 (0,1–0,3)
В-клетки памяти (CD19+CD27+)	2,2 (1,1–3,0) * / 0,003 (0,001–0,007)*	1,3 (0,9–1,7) * / 0,0015 (0,001–0,003)*	1,1 (0,7–1,2) * / 0,001 (0,01006–0,003)*
Непереключенные В-клетки памяти (CD19+CD27+IgD+)	7,4 (3,7–11,1) / 0,01 (0,005–0,02)	7,5 (5,1–11,4) / 0,01 (0,006–0,01)	7,0 (4,8–9,9) / 0,01 (0,006–0,01)
Переключенные В-клетки памяти (CD19+CD27+IgD-)	12,8 (9,3–17,0) * / 0,02 (0,01–0,04)*	6,8 (3,6–11,6) * / 0,01 (0,005–0,02)*	3,1 (1,1–4,2) * / 0,003 (0,002–0,006)*
Двойные негативные В-клетки (CD19+CD27-IgD-)	13,3 (7,1–19,3) / 0,02 (0,01–0,02)	15,1 (11,9–18,1) / 0,02 (0,01–0,03)	11,4 (7,7–18,4) / 0,02 (0,01–0,03)
Наивные В-клетки (CD19+CD27-IgD+)	64,7 (57,6–72,4) / 0,1 (0,06–0,1)	70,9 (62,5–75,6) / 0,095 (0,07–0,1)	76,9 (69,3–82,9) * / 0,1 (0,07–0,2)
Транзиторные В-клетки (CD19+CD38++CD10+IgD+CD27-)	0,1 (0–0,1) / 0,0001 (0–0,0003)*	0 (0–0,1) / 0,00009 (0–0,00028)*	0,05 (0–0,1) / 0,00003 (0–0,0001)
Плазмобласты (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-)	0,1 (0,1–0,2) / 0,0002 (0,0001–0,0004)	0,2 (0,1–0,3)** / 0,0003 (0,0001–0,0004)**	0,1 (0,01–0,1)** / 0,0001 (0–0,0003)**

Примечание. * – $p < 0,05$ между донорами и пациентами с РА; ** – $p < 0,05$ между пациентами с РА в начале исследования и после 12 мес терапии ТЦЗ.

ных В-клеток (CD19+CD38++CD10+ IgD+CD27-; $p < 0,05$; рис. 3). Уровни CD19+В-клеток, переключенных В-клеток памяти, наивных В-клеток, двойных негативных В-клеток и плазмобластов у больных РА и доноров достоверно не различались ($p > 0,05$).

У больных РА при включении в исследование была выявлена корреляция между абсолютным числом В-клеток памяти (CD19+CD27+) и концентрацией С-реактивного белка (СРБ) ($r = 0,50$, $p < 0,05$); абсолютным числом плазмобластов (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-) и уровнем РФ ($r = 0,52$; $p < 0,05$; рис. 4).

После 12 мес терапии ТЦЗ согласно критериям эффективности EULAR (DAS28) хороший эффект достигнут у 54%, удовлетворительный – у 46% больных РА. Отмечено снижение активности РА по индексам DAS28, SDAI, CDAI, острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), улучшение функционального состояния пациентов по HAQ. К окончанию исследования у 54% пациентов отмечена ремиссия заболевания (DAS28 $\leq 2,6$), у 46% – низкая активность (DAS28 – 3,2–2,6). Кроме того, в два раза снизилось число больных, получающих ГК (с 54 до 29%; $p > 0,05$), и в три раза – НПВП (с 75 до 25%; $p = 0,05$; табл. 3).

Отмечалось достоверное снижение относительного и абсолютного количества плазмобластов (CD19+CD38+++CD27+IgD-CD20-; $p < 0,05$; см. табл. 2).

Выявленная тенденция к снижению относительного числа переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) и общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+) не достигла статистической значимости ($p > 0,05$). Изменений других субпопуляций В-клеток у больных РА на фоне 12 мес терапии ТЦЗ не наблюдалось.

Анализ исходного уровня субпопуляций В-лимфоцитов, а также их динамики в зависимости от эффективности проводимой терапии и достижения ремиссии или низкой активности заболевания к 12-му месяцу наблюдения каких-либо закономерностей не выявил.

По сравнению с донорами у пациентов с РА к концу исследования сохранялось более низким относительное и абсолютное количество переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-). У больных РА после 12 мес терапии ТЦЗ зафиксирована более низкая относительная и абсолютная численность общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+) и высокое процентное содержание наивных В-клеток (CD19+CD27-IgD+) по сравнению с данными показателями здоровых доноров. Численность других субпопуляций В-клеток у пациентов с РА после 12 мес терапии ТЦЗ не отличалась от таковой от контрольной группы.

Корреляций субтипов В-клеток с клинико-лабораторными показателями РА у пациентов в конце наблюдения обнаружено не было.

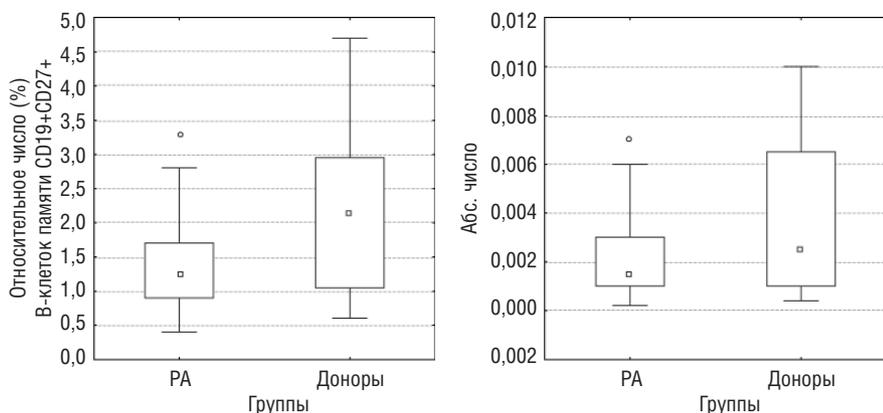


Рис. 1. Сравнение относительного и абсолютного количества В-клеток памяти (CD19+CD27+) у больных РА в начале исследования (n=24) и здоровых доноров (n=29), Ме [25-й; 75-й перцентили]

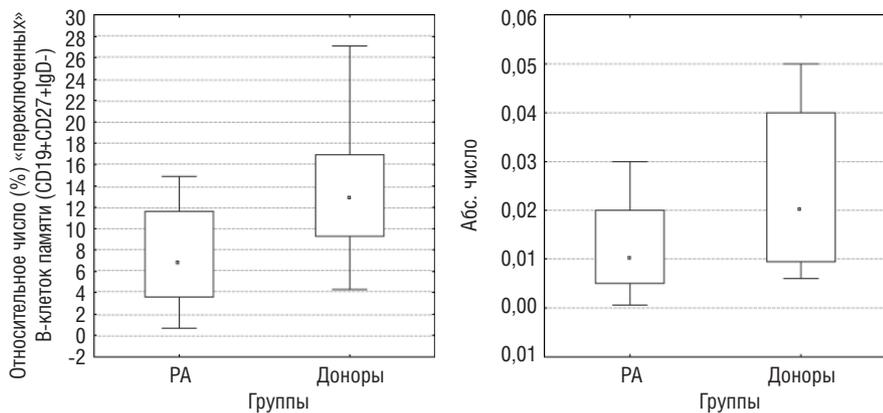


Рис. 2. Сравнение относительного и абсолютного количества переключенных В-клеток памяти (CD19+IgD-CD27+) у больных РА в начале исследования (n=24) и здоровых доноров (n=29), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Обсуждение

Участие В-клеток в иммунопатогенезе РА реализуется за счет нескольких взаимосвязанных механизмов: синтез аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, антигенпрезентирующей и иммунорегулирующей функций, приводящих к активации аутореактивных Т-клеток [2–4]. Активация В-клеток наблюдается у пациентов с РА уже в «преклиническую» и раннюю стадии болезни [12]. У лиц с высоким риском развития РА отмечена тенденция к ассоциации между позитивностью по АЦЦП

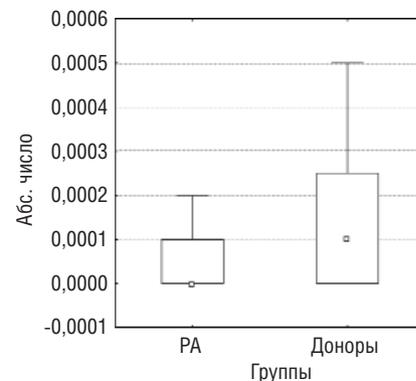


Рис. 3. Сравнение абсолютного числа транзитных В-клеток (CD19+CD38++CD10+IgD+CD27-) у больных РА в начале исследования (n=24) и здоровых доноров (n=29), Ме [25-й; 75-й перцентили]

и увеличением числа CD19+ В-клеток в лимфатических узлах [13]. Показано, что в крови и синовиальной жидкости пациентов с РА присутствуют цитруллинин-реактивные В-клетки [14, 15]. Наиболее важная роль в поддержании хронического воспаления принадлежит В-клеткам памяти, которые обеспечивают быстрый иммунный ответ и выработку большого количества иммуноглобулинов при повторном введении антигена [16, 17]. Полагают, что активация В-клеток при РА происходит в синовиальной оболочке и лимфатических узлах. При высокой активности заболевания отмечается их накопление с изменениями концентраций отдельных субпопуляций в периферической крови [17–19].

В нашем исследовании наблюдалось значимое уменьшение относительной и абсолютной численности общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+) и переключенных В-клеток памяти (CD27+IgD-) у больных РА по сравнению с донорами при неизменных показателях непереключенных В-клеток памяти (CD27+IgD+) и наивных В-клеток (CD27-IgD+).

Исследование Е.В. Супоницкой и соавт. [20] по иммунофенотипированию субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови у доноров и больных РА выявило снижение процентного содержания общего количества В-клеток памяти (CD19+CD27+; $p=0,038$) у больных РА и отсутствие различий по уровням переключенных и непереключенных В-клеток памяти, наивных и транзиторных В-лимфоцитов, плазмобластов. О более низком относительном количестве IgM В-клеток памяти в периферической крови больных РА ($n=22$) по сравнению с донорами свидетельствуют и результаты работы S. Nakayamada и соавт. [21]. В исследовании J. Lübberts и соавт. [22] обнаружено снижение уровней CD27+ В-клеток памяти и активированных CD80+ В-клеток у 89 пациентов с ранним нелеченым РА по сравнению с донорами ($n=37$).

В работе P. Roll и соавт. [10] у больных РА выявлена абсолютная В-клеточная лимфопения, поэтому и абсолютное количество переключенных (CD27+IgD-) и непереключенных (CD27+IgD+) В-клеток памяти и наивных клеток (CD27-IgD+) было более низким, чем у здоровых доноров. Анализ же относительного количества В-клеток в группе больных РА определил увеличение доли переключенных (CD27+IgD-) и непереключенных (CD19+CD27+) В-клеток памяти, а также уменьшение процентного содержания наивных В-клеток (CD27-IgD+) по сравнению с донорами.

Вклад непереключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD+) в развитие РА представляется спорным. Процентное содержание этих клеток в периферической крови у больных РА либо сопоставимо с их уровнем у здорового контроля [18], что согласуется с нашими данными, либо снижено [10, 23].

Напротив, преобладание в В-клеточной субпопуляции двойных негативных В-клеток, которые чаще относятся к В-клеткам памяти [16, 17], может отражать активацию В-клеток при ревматоидном воспалении. Об этом свидетельствует ряд исследований [11, 21, 24], продемонстрировавших увеличение относительного числа этих клеток в популяции В-лимфоцитов периферической крови у больных с высокой активностью РА. Фенотипический анализ двойных негативных В-клеток (CD19+CD27-IgG-) у больных РА ($n=44$) показал, что их

количество было выше, чем в группе здоровых доноров ($n=45$), и они были представлены гетерогенной смесью клеток, экспрессировавших IgA, IgM и, особенно, IgG [24]. В работе португальских исследователей R. Moura и соавт. [11] у пациентов с ранним нелеченым РА ($n=13$) и больных, получающих МТ ($n=20$), также обнаружено увеличение относительного количества двойных негативных В-клеток (CD27-IgD-), относительное и абсолютное число других субтипов В-клеток не отличалось от группы здорового контроля.

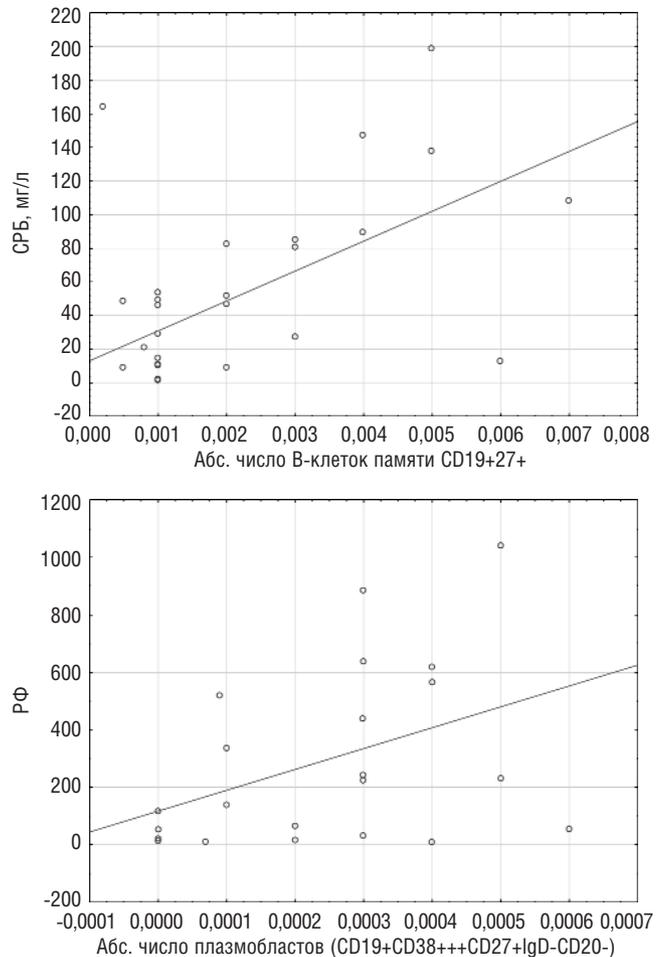


Рис. 4. Корреляции между абсолютным общим содержанием В-клеток памяти и уровнем СРБ, количеством плазмобластов и содержанием РФ у больных РА в начале исследования

Таблица 3. Динамика индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI), функционального статуса (HAQ), лабораторных показателей у больных РА на фоне терапии ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Индекс	Исходно	Через 12 мес
DAS28	6,2 [5,3; 8,3]	2,2 [1,8; 2,5] *
SDAI	31 [24; 34]	5 [3; 6] *
CDAI	29 [24; 32]	3 [2; 5] *
HAQ	1,6 [1,3; 2,1]	1,1 [0,9; 1,5] *
СОЭ, мм рт. ст.	50 [30; 67]	8 [4; 16] *
СРБ, мг/л	28 [11; 82]	0,5 [0,2; 0,8] *

Примечание. * – $p<0,05$.

В то же время данные исследования D. Adlowitz и соавт. [17] свидетельствуют об отсутствии увеличения числа В-клеток данного типа в крови больных РА по сравнению с донорами. В нашей работе некоторое увеличение относительного количества двойных негативных В-клеток (CD19+CD27-IgD-), отмечавшееся в периферической крови больных РА по сравнению с донорами, не достигло статистической значимости. Ожидается, что продолжающиеся исследования, в том числе и наше, позволят получить более определенную информацию и выявить признаки активации В-клеток памяти при РА.

Процесс активации и пролиферации В-клеток завершается созреванием и дифференцировкой активированных В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Для пациентов с РА не характерно увеличение числа плазмочитов и их предшественников плазмобластов в периферической крови [10]; таких изменений не наблюдалось и в нашем исследовании. В отличие от РА, увеличение количества (CD38^{high}CD19^{low}IgD-) плазмобластов обнаружено у пациентов с обострением системной красной волчанки (СКВ) с восстановлением их до нормального уровня при ингибировании ИЛ6 [25]. В работе А.А. Меснянкиной и соавт. [26] у пациентов с высокой активностью СКВ отмечено достоверное повышение относительного и абсолютного числа плазмочитов (CD19+CD38+) и двойных негативных В-клеток (CD19+CD27-IgD-) по сравнению с группой здоровых доноров.

Идентификация незрелых транзиторных В-клеток периферической крови (CD19+CD38++CD10+IgD+CD27-) позволяет оценить активность аутоиммунных заболеваний [27]. Важно отметить, что накопление транзиторных В-клеток, в отличие от богатых CD38+++ плазмобластов, может наблюдаться во вторичных лимфоидных органах, в первую очередь, в лимфатических узлах. Этим фактом можно объяснить выявленное в нашем исследовании снижение абсолютного количества транзиторных В-клеток (CD38++CD10+IgD+CD27-) у больных активным РА по сравнению с донорами.

Влияние ингибитора рецепторов ИЛ6 на В-клетки. ИЛ6 играет важную роль в дифференцировке клеток периферической крови и является наиболее значимым цитокином, влияющим на хемотаксис В-клеток и выработку антител плазматическими клетками [28, 29].

Основное влияние ингибиторы рецептора ИЛ6 оказывают на популяцию В-клеток памяти [10]. Особенно восприимчивы к их действию непереключенные (IgD+CD27+) и переключенные (IgD-CD27+) В-клетки памяти [30].

В нашем исследовании после 12 мес терапии ТЦЗ относительное и абсолютное количество В-клеток памяти (CD19+CD27+) и переключенных клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) оказалось ниже у пациентов с РА по сравнению с донорами. При сравнении численности субпопуляций В-клеток у больных до и после 12 мес терапии ТЦЗ мы наблюдали снижение только относительного и абсолютного количества плазмобластов, в то же время снижение числа переключенных В-клеток памяти не достигло статистической значимости. Об участии переключенных В-клеток памяти и плазмобластов в поддержании ревматоидного воспаления может свидетельствовать выявленная в настоящем исследовании корреляция их числа с характерными для РА лабораторными нарушениями (повышение уровней СРБ, РФ).

В ранее проведенном исследовании P. Roll и соавт. [10] у больных РА после 24 нед терапии ТЦЗ отмечено снижение относительного и абсолютного числа переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) и абсолютного количества непереключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD+), в то время как содержание плазмобластов не менялось. Снижение относительного количества непереключенных В-клеток памяти коррелировало с уменьшением DAS28, абсолютное число наивных В-клеток (CD19+CD27-IgD+) у больных РА через 24 нед после начала терапии ТЦЗ увеличилось, а их процентное содержание оставалось неизменным.

J. Kikuchi и соавт. [31], изучая изменения процентного содержания В-клеток у 39 больных РА после 52 нед терапии ТЦЗ, отметили увеличение числа наивных и уменьшение общего количества В-клеток памяти. В нашем исследовании, несмотря на то что абсолютное число наивных В-клеток (CD19+CD27-IgD+) у больных в ходе наблюдения не менялось, относительное их количество несколько увеличилось к концу наблюдения и превысило аналогичный показатель в группе контроля. Кроме того, были выявлены тенденции к изменению соотношения В-клеток памяти и наивных В-клеток в сторону увеличения процентного содержания последних ($p>0,05$). Поэтому у больных РА после 12 мес терапии ТЦЗ относительная и абсолютная численность общей популяции В-клеток памяти оказалась выше, а относительное содержание наивных В-клеток – ниже, чем в группе контроля.

P. Roll и соавт. [10], в отличие от полученных нами результатов, выявили увеличение относительного и абсолютного количества транзиторных В-клеток (CD38^{high}IgD+CD10+) на фоне терапии ТЦЗ, что может указывать на улучшение регенерационной способности, «ювенилизацию» периферических В-клеток и уменьшение нагрузки на В-клетки памяти при ингибировании ИЛ6.

В исследовании японских авторов [21] под влиянием 24-недельной терапии ТЦЗ снизился относительный уровень двойных негативных В-клеток и отмечалась тенденция к снижению числа плазмобластов, изменений других подтипов В-клеток не обнаружено. В нашей работе прослеживалась тенденция к уменьшению двойных негативных В-клеток при достоверном снижении относительного и абсолютного содержания плазмобластов.

В работе Z. Mahmood и соавт. [24] через 12, 24, 48 нед после назначения ТЦЗ больным РА ($n=44$) наблюдалось снижение относительного количества двойных негативных В-клеток и мутировавших иммуноглобулиновых рецепторов на них. Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что процентное содержание этого типа В-клеток у больных РА до назначения ТЦЗ обратно коррелирует с последующим хорошим ответом на терапию по критериям EULAR (отношение шансов – ОШ – 1,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,05–2,06; $p=0,024$). Это позволило авторам рассматривать процентное содержание двойных негативных В-клеток (CD19+CD27-IgD-) периферической крови в качестве предиктора ответа на ТЦЗ.

R. Moura и соавт. [11] при назначении ТЦЗ 11 больным РА в среднем через 8 мес отмечали восстановление относительного количества двойных негативных В-клеток (CD27-IgD-) до уровня контрольной группы. В данной работе не выявлено ассоциаций субтипов В-клеток с возрастом и клинико-лабораторными параметрами РА.

S. Fleischer и соавт. [32] обнаружили, что выработка цитокинов В-клетками заметно ухудшалась у пациентов с активным РА при недостаточной эффективности терапии БПВП и увеличивалась после назначения ТЦЗ. В работе не обнаружено существенных различий между экспрессией ИЛ6 и ИЛ10 в В-клетках больных РА и здорового контроля, но было выявлено нарушение регуляции выработки ИЛ8 и цитокина семейства ФНО TRAIL, что, предположительно, может способствовать прогрессированию болезни. Показано, что ассоциация между клинической эффективностью ТЦЗ и продуцированием В-клетками таких хемокинов, как макрофагальный воспалительный белок 1 β и трансформирующий фактор роста β , свидетельствует о нарушении выработки цитокинов в В-клетках при РА.

R. Moua и соавт. [11] после лечения ТЦЗ также обнаружили повышение экспрессии некоторых маркеров В-клеток, таких как TAC1, TLR9, CD5, CD95 и HLA-DR, в то время как экспрессия CXCL13, sCD23 и BAFF существенно не менялась.

Недавние исследования [33] показали, что микроРНК-155, важный регулятор активации В-клеток, в большом количестве содержится в В-клетках периферической крови, особенно в В-клетках памяти (IgD-CD27-), у АЦЦП-позитивных пациентов, что может поддерживать хроническую активацию В-клеток при РА. Нормализация содержания IgD-CD27- В-клеток в периферической крови после лечения ТЦЗ может указывать на важную роль этой субпопуляции В-клеток, способствующих активации Т-клеток, синтезу цитокинов и антител.

Таким образом, ингибиторы рецепторов ИЛ6, блокируя один из важнейших «провоспалительных» цитокинов, позитивно влияют на иммуновоспалительные процессы, лежащие в основе развития РА. Экспериментальная работа Y. Wu и соавт. [34] продемонстрировала выраженное подавление иммунных ответов В-клеток, особенно снижение уровней IgG1, IgG2a и IgG3, при иммунизации Т-клеточно-зависимым антигеном мышей, лишенных рецепторов

ИЛ6. Вероятно, ИЛ6 имеет большое значение для индукции созревания и/или поддержания жизнедеятельности плазматических клеток, которые продуцируют эти иммуноглобулиновые подклассы. Действительно, МАТ, которые блокируют опосредуемую рецепторами ИЛ6 сигнализацию, оказались эффективными в лечении РА [6].

Заключение

Имунофенотипирование субтипов В-лимфоцитов периферической крови показало уменьшение относительного и абсолютного количества В-клеток памяти (CD19+CD27+) и переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) у пациентов с РА. Выявленные ассоциации между содержанием В-клеток памяти, плазмобластов и значениями лабораторных показателей у больных с высокой активностью РА могут свидетельствовать об участии В-лимфоцитов в патогенезе заболевания. Снижение уровня плазмобластов на фоне терапии ТЦЗ может указывать на возможное влияние блокады ИЛ6 на дифференцировку активированных В-лимфоцитов. Существенных изменений других субпопуляций В-клеток после 12 мес терапии ТЦЗ обнаружено не было. Однако, учитывая малое число включенных в исследование пациентов, необходимо продолжить изучение влияния ингибитора рецепторов ИЛ6 на фенотипический состав В-лимфоцитов для оценки возможности прогнозирования эффективности данного ГИБП при лечении РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. *J Clin Invest*. 2001;108:1417-22. doi: 10.1172/JCI14452
3. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
4. Lino AC, Dorner T, Bar-Or A, Fillatreau S. Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. *Immunol Rev*. 2016;269:130-44. doi: 10.1111/imr.12374
5. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
6. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1865-79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
7. Yeo L, Toellner KM, Salmon M, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):2022-8. doi: 10.1136/ard.2011.153312
8. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Feb;122(4):143-59. doi: 10.1042/CS20110340
9. Burmester GR, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Feb;10(2):77-88. doi: 10.1038/nrrheum.2013.168
10. Roll P, Muhammad K, Schumann M, et al. In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1255-64. doi: 10.1002/art.30242
11. Moura RA, Quaresma C, Vieira AR, et al. B-cell phenotype and IgD-CD27- memory B cells are affected by TNF-inhibitors and tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0182927. doi: 10.1371/journal.pone.0182927
12. Lubbers J, Vosslander S, van de Stadt LA, et al. B cell signature contributes to the prediction of RA development in patients with arthralgia. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1786-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207324

13. Van Baarsen LGM, de Hair MJH, Ramwadhoebe TH, et al. The cellular composition of lymph nodes in the earliest phase of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1420-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202990
14. Amara K, Steen J, Murray F, et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med*. 2013;210:445-55. doi: 10.1084/jem.20121486
15. Li S, Yu Y, Yue Y, et al. Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and Porphyromonas gingivalis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:614-26. doi: 10.1002/art.39455
16. Muhammad K, Roll P, Einsele H, et al. Delayed acquisition of somatic hypermutations in repopulated IGD+CD27+ memory B cell receptors after rituximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2284-93. doi: 10.1002/art.24722
17. Adlowitz DG, Barnard J, Bear J, et al. Expansion of Activated Peripheral Blood Memory B Cells in Rheumatoid Arthritis, Impact of B Cell Depletion Therapy, and Biomarkers of Response. *PLoS One*. 2015 Jun 5;10(6):e0128269. doi: 10.1371/journal.pone.0128269
18. Fekete A, Soos L, Szekanecz Z, et al. Disturbances in B- and T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis: suggested relationships with antigen-driven immune responses. *J Autoimmun*. 2007;29:154-63. doi: 10.1016/j.jaut.2007.07.002
19. Moura RA, Graca L, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Dec;43(3):281-91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y
20. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Александрова ЕН и др. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(6):30-33 [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Alexandrova EN, et al. Characterization of peripheral blood B-cell subset in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(6):30-3 (In Russ.)].
21. Nakayamada S, Kubo S, Yoshikawa M, et al. Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):164-74. doi: 10.1093/rheumatology/kex012
22. Lü bbers J, van Beers-Tas MH, Vosslander S, et al. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets during arthritis development in arthralgia patients. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):205. doi: 10.1186/s13075-016-1102-2
23. Moura RA, Weinmann P, Pereira PA, et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1082-92. doi: 10.1093/rheumatology/keq029
24. Mahmood Z, Muhammad K, Schmalzing M, et al. CD27-IgD-memory B cells are modulated by in vivo interleukin-6 receptor (IL-6R) blockade in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 14;17:61. doi: 10.1186/s13075-015-0580-y
25. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:542-52. doi: 10.1002/art.27221
26. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):252-60 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. The time course of changes in B lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus during therapy with biological agents. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):252-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-252-260
27. Marie-Cardine A, Divay F, Dutot I, et al. Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol*. 2008;127:14-25. doi: 10.1016/j.clim.2007.11.013
28. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8:538-42. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.012
29. Jourdan M, Cren M, Robert N, et al. IL-6 supports the generation of human long-lived plasma cells in combination with either APRIL or stromal cell-soluble factors. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1647-56. doi: 10.1038/leu.2014.61
30. Muhammad K, Roll P, Seibold T, et al. Impact of IL-6 receptor inhibition on human memory B cells in vivo: impaired somatic hypermutation in preswitch memory B cells and modulation of mutational targeting in memory B cells. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1507-10. doi: 10.1136/ard.2010.141325
31. Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, et al. Peripheral blood CD4(+)CD25(+)CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 21;17:10. doi: 10.1186/s13075-015-0526-4
32. Fleischer S, Ries S, Shen P, et al. Anti-interleukin-6 signalling therapy rebalances the disrupted cytokine production of B cells from patients with active rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2018 Jan;48(1):194-203. doi: 10.1002/eji.201747191
33. Alivernini S, Kurowska-Stolarska M, Tolusso B, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2016 Sep 27;7:12970. doi: 10.1038/ncomms12970
34. Wu Y, El Shikh ME, El Sayed RM, et al. IL-6 produced by immune complex-activated follicular dendritic cells promotes germinal center reactions, IgG responses and somatic hypermutation. *Int Immunol*. 2009;21:745-56. doi: 10.1093/intimm/dxp041

Применение многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом в рамках стратегии «Лечение до достижения цели»

Логина Е.Ю., Коротаева Т.В., Колтакова А.Д.

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

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

Контакты: Елена Юрьевна Логина;
eyloginova@mail.ru

Contact:
Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 06.06.18

Современная стратегия ведения пациентов с псориатическим артритом (ПсА) «Лечение до достижения цели» – «Treat-to-target» (T2T) – основана на строгом контроле за динамикой статуса больного и своевременной коррекции терапии в зависимости от наличия либо отсутствия ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) в течение 6 мес после начала лечения. Многомерный опросник RAPID3, основанный на мнении самого пациента о состоянии своего здоровья, продемонстрировал высокую эффективность в оценке ремиссии у больных ревматоидным артритом (РА). Возможность применения опросника RAPID3 у больных ранним ПсА (рПсА) в рамках стратегии T2T еще не изучалась.

Цель исследования – изучить возможность применения многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и МАБ у больных рПсА в рамках стратегии T2T – «Лечение до достижения цели».

Материал и методы. В исследование был включен 61 больной (29 мужчин и 32 женщины) рПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006). Средний возраст больных составил $37 \pm 10,6$ года, длительность ПсА – $11,3 \pm 10,2$ мес, псориаза (Пс) – $75,4 \pm 80,9$ мес. Больные наблюдались в течение 12 мес в рамках открытого исследования РЕМАРКА, проводимого по принципам T2T. На старте всем больным назначали метотрексат (MT; методджект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг в неделю. При отсутствии низкой активности болезни (НАБ), ремиссии по DAS28/DAS или МАБ через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию MT по 20–25 мг в неделю и адалимумабом или устекинумабом в стандартных дозах. Всем пациентам проводили стандартное ревматологическое обследование до начала терапии и каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), количество энтезитов по индексу LEI. Оценивали выраженность боли в суставах (ОБ) и активности заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergen) стандартными методами, рассчитывали DAS и DAS28. Оценивали функциональный индекс HAQ и RAPID3. Определяли количество больных, достигших НАБ, ремиссии по DAS/DAS28 и МАБ.

Результаты и обсуждение. К 1 году терапии 36 из 61 (59%) и 25 из 61 (41%) пациентов находились на терапии MT или MT в комбинации с адалимумабом или устекинумабом соответственно. Через 1 год лечения во всей группе наблюдалось значимое улучшение всех параметров активности ПсА по сравнению с исходными значениями: DAS – 3,93 [3,20; 4,58] / 1,36 [0,82; 2,25], ЧПС – 7 [5; 11] / 1 [0; 3], ЧБС – 8 [6; 1] / 1 [0; 3], ОЗВ – 56 [48; 69] / 10 [5; 20] и ОБ – 54 [48; 68] / 11 [1; 20], ОЗП – 55 [49; 68] / 14 [7; 24], HAQ – 0,75 [0,50; 1] / 0 [0; 0,63] соответственно. Выявлена значимая корреляция RAPID3 с параметрами активности ПсА и СРБ. МАБ наблюдалась у 43 из 61 пациента (70,5%). Среди пациентов, достигших МАБ, значения RAPID3 соответствовали ремиссии, но были значимо выше у пациентов, не достигших МАБ: 2,5 [1,3; 5,3] и 8,1 [6,0; 15,1] соответственно. RAPID3 продемонстрировал высокую чувствительность для оценки достижения ремиссии, НАБ и МАБ у больных с рПсА.

Заключение. Опросник RAPID3, основанный на личном мнении пациента о своем заболевании, является простым и надежным инструментом для оценки активности пациентов с рПсА и для мониторинга эффективности терапии в рамках стратегии T2T и может быть полезен для применения в реальной практике.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; ремиссия; минимальная активность болезни; многомерный опросник RAPID3.

Для ссылки: Логина ЕЮ, Коротаева ТВ, Колтакова АД. Применение многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):739–745.

USE OF A MULTIDIMENSIONAL RAPID3 QUESTIONNAIRE TO ASSESS THE ACHIEVEMENT OF REMISSION AND MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS TREATED ACCORDING TO TREAT-TO-TARGET STRATEGY Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Koltakova A.D.

The current Treat-to-target (T2T) strategy in the management of patients with psoriatic arthritis (PsA) is based on strict control over the dynamics of a patient's status and timely correction of therapy according to the presence or absence of remission or minimal disease activity (MDA) within 6 months after treatment initiation. The multidimensional RAPID3 questionnaire based on the patient's own opinion of his/her health status, has demonstrated its high effectiveness in assessing remission in patients with rheumatoid arthritis (RA). The possibilities of using the RAPID3 questionnaire in patients with early PsA (ePsA) with T2T strategy have not yet been studied.

Objective: to investigate whether the multi-dimensional RAPID3 questionnaire may be used to assess the achievement of remission and MDA in ePsA patients with a T2T (Treat-to-target) strategy.

Subjects and methods. The investigation enrolled 61 patients (29 men and 32 women) with ePsA meeting the 2006 CASPAR criteria; the mean age of the patients was 37 ± 10.6 years; the duration of PsA and psoriasis was 11.3 ± 10.2 and 75.4 ± 80.9 months, respectively. The patients were followed up for 12 months during the open-label REMARCA study performed by the T2T principles. At baseline, all the patients were given methotrexate (MTX; Methoject) subcutaneously at a dose of 10 mg/week, with escalation by 5 mg every 2 weeks up to 20–25 mg/week. If there was no low disease activity (LDA), DAS28/DAS remission, or MDA after 3 months, the patients received combined therapy with MTX 20–25 mg/week and adalimumab (ADA) or ustekinumab (UST) at standard doses. All the patients underwent standard rheumatologic examination before therapy and every 3 months. The investigators calculated tender joint count (TJC) among 78 joints; swollen joint count (SJC) among 76 joints, the Ritchie articular index, and the number of entheses by the Leeds Enthesitis index (LEI). Joint pain measurement, patient (PGA) and physician (PhGA) global assessment on visual analog scale (VAS) was performed, the serum level of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were evaluated. DAS and DAS28, HAQ and RAPID3 functional index were estimated. The number of patients achieving LDA, DAS/DAS28 remission, and MDA were determined.

Results and discussion. At 1 year of therapy, 36 (59%) out of the 61 patients and 25 (41%) out of the 61 patients were treated with MTX and this drug in combination with ADA or UST, respectively. After 1 year of treatment, the whole group displayed a significant improvement of all PsA activity parameters as compared with baseline values: DAS, $3.93 [3.20; 4.58] / 1.36 [0.82; 2.25]$, SJC, $7 [5; 11] / 1 [0; 3]$, TJC, $8 [6; 1] / 1 [0; 3]$, PhGA, $56 [48; 69] / 10 [5; 20]$ and VAS pain, $54 [48; 68] / 11 [1; 20]$, PGA, $55 [49; 68] / 14 [7; 24]$, HAQ, $0.75 [0.50; 1] / 0 [0; 0.63]$, respectively. There was a significant correlation of RAPID3 with PsA activity and CRP. MDA was seen in 43 (70.5%) out of the 61 patients. Among the patients who had achieved MDA, the RAPID3 values corresponded to remission, but were significantly higher in the patients who had not attained MDA: $2.5 [1.3; 5.3]$ and $8.1 [6.0; 15.1]$, respectively. RAPID3 demonstrated high sensitivity in assessing the achievement of remission, LDA, and MDA in patients with ePsA.

Conclusion. RAPID3 based on a patient's personal opinion of his/her disease is a simple and reliable tool to assess the disease activity in patients with ePsA and to monitor the efficiency of therapy with a T2T strategy and may be really useful in practice.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; Treat-to-target strategy; remission; minimal disease activity; multidimensional RAPID3 questionnaire.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Koltakova AD. Use of a multidimensional RAPID3 questionnaire to assess the achievement of remission and minimal disease activity in patients with early psoriatic arthritis treated according to Treat-to-target strategy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):739-745 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-739-745

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание, для которого характерно многообразие клинических проявлений: поражение кожи, ногтей, периферических суставов, позвоночника и энтезисов. Хроническое воспаление суставов и кожи влияет на функциональное и психологическое состояние пациента, ухудшая качество его жизни, и может явиться причиной потери трудоспособности при ПсА [1].

В основе современной стратегии ведения пациентов с ПсА — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target — T2T) — лежит строгий контроль за динамикой статуса больного и своевременная коррекция терапии в зависимости от наличия или отсутствия ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) в течение 6 мес после начала лечения [2, 3].

Данная стратегия доказала свое преимущество по сравнению со стандартным ведением больных, однако существуют объективные трудности с ее быстрым внедрением в клиническую практику из-за необходимости применения комплексных методов оценки активности ПсА и ответа на терапию.

В связи с этим идет постоянный поиск новых инструментов, пригодных для оценки активности заболевания и мониторинга терапии в клинической практике, особенно в условиях дефицита времени, отведенного на консультацию пациента. Большой интерес может представлять не только разработка новых индексов активности ПсА с максимальным охватом всех проявлений заболевания, но и применение различных опросников самостоятельной оценки статуса больным.

Действительно, обратная связь пациента с врачом приобретает в последнее время все большее значение для оценки как активности болезни, так и результатов терапии. В 2007 г. появились первые сообщения о применении многомерного опросника оценки здоровья RAPID3, позволяющего оценить функциональное состояние, активность заболевания и ответ на терапию без использования лабораторных тестов у больных ревматоидным артритом (РА) [4, 5]. В основе данного метода лежит мнение самого пациента о состоянии своего здоровья в связи с за-

болеванием, функциональных возможностях в повседневной жизни и психологических проблемах, т. е. та информация, которую невозможно получить из анализов крови или данных инструментального обследования. В 2011 г. в Российской Федерации была проведена валидация русскоязычной версии RAPID3, которая показала, что он является надежным, чувствительным и валидным инструментом оценки активности заболевания, отражающим функциональное состояние и качество жизни больных РА, и обладает хорошими психометрическими свойствами [6]. В дальнейшем появились сообщения о возможности применения данного опросника при различных ревматических заболеваниях с учетом особенностей клинических проявлений, в частности при аксиальных (акс) спондилоартритах (СПА), остеоартрите, подагре, системной красной волчанке [7, 8], а также при ПсА в рамках рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) TISCORA [9, 10].

В свете вышеизложенного нам представлялось целесообразным изучение возможностей использования RAPID3 в качестве критерия оценки активности ПсА и эффективности терапии в ходе реализации стратегии T2T у данной категории пациентов.

Цель исследования — изучить возможность применения многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и МАБ у больных ранним периферическим ПсА в рамках стратегии T2T — «Лечение до достижения цели».

Материал и методы

В исследование были включены 61 больной (29 мужчин и 32 женщины) ранним ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006) [11]. Средний возраст больных составил $37 \pm 10,6$ года, длительность ПсА — $11,3 \pm 10,2$ мес, псориаза (Пс) — $75,4 \pm 80,9$ мес. Больные ранее не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), им не проводилась локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК).

Больные наблюдались в течение 12 мес в рамках исследования РЕМАРКА (Российское Исследование Мето-

трексата и Биологической ТерАпии при Ранних АКтивных Артритях), проводимого по принципам T2T [12]. Они обследовались перед началом лечения и затем каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), а также состояние энтезисов с помощью индекса LEI. Оценивали выраженность боли в суставах и активности заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren).

Активность ПсА определялась по индексам DAS и DAS28, которые вычислялись по следующим формулам:

$$\text{DAS} = 0,54 \cdot \sqrt{\text{ИР}} + 0,065 \cdot (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \cdot (\text{ОЗП}), \quad (1)$$

пороговые значения: $\text{DAS} > 3,7$ – высокая; $2,4 \leq \text{DAS} \leq 3,7$ – умеренная; $1,6 \leq \text{DAS} < 2,4$ – низкая активность; $\text{DAS} < 1,6$ – ремиссия;

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot (\sqrt{\text{ЧБС28}}) + 0,28 \cdot (\sqrt{\text{ЧПС28}}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \cdot (\text{ОЗП}), \quad (2)$$

пороговые значения: $\text{DAS28} > 5,1$ – высокая; $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ – умеренная; $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ – низкая активность; $\text{DAS28} < 2,6$ – ремиссия.

Критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [13].

В рамках нашего исследования был использован многомерный опросник оценки здоровья RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), который включает индекс физического функционирования – модифицированный индекс HAQ [14], оценку боли и ОЗП по ВАШ. RAPID3 состоит из трех частей: самооценки пациентом функционального состояния на основе модифицированного индекса HAQ (из которого выбрано по одному вопросу каждого домена без учета использования приспособлений и помощи других лиц при выполнении действий в повседневной жизни), двух визуальных «кружковых» аналоговых шкал оценки боли и общего состояния здоровья, представленных в баллах от 0 до 10 (см. приложение).

Функциональное состояние пациента представляет сумму баллов по вопросам а–к, которая соответствует определенному перекодированному табличному значению от 0 до 10. Индекс RAPID3 соответствует сумме значений шкал функционального состояния, боли и общего состояния здоровья, оцененного пациентом.

Каждый из трех разделов оценивается по 10-балльной шкале, максимальная общая сумма составляет 30 баллов [4]. Высокой активности соответствует значение индекса > 12 , средней – от 6,1 до 12, низкой – от 3,1 до 6 баллов, сумма баллов ≤ 3 соответствует ремиссии.

Тяжесть и площадь поражения кожи определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%). Считали, что PASI < 5 и/или BSA < 5 соответствует низкой активности Пс, $5 \leq \text{PASI} \leq 10$ и/или $5 \leq \text{BSA} \leq 10$ – умеренной, PASI > 10 и/или BSA > 10 – высокой.

Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ; методжект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до

20–25 мг в неделю. Оценивали число больных, достигших низкой активности болезни (НАБ) и ремиссии по DAS и DAS28, а также МАБ.

При отсутствии НАБ, ремиссии по DAS28 и DAS или МАБ через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг в неделю и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) адалимумабом по 40 мг 1 раз в 2 нед или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 12 мес. При необходимости допускалось однократное внутрисуставное введение ГК (бетаметазон).

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение количественных данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона. Достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием критерия Манна–Уитни.

Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия χ^2 . Для поиска взаимосвязей между RAPID3 и показателями активности ПсА проводили корреляционный анализ, вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На заключительном этапе работы была выполнена оценка пороговых значений показателя RAPID3, полученных на исследуемой выборке 120 больных ПсА в сопоставлении с данными литературы. Было рассчитано пороговое значение RAPID3 (3,0 балла) и определены его чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата в отношении выявления таких характеристик, как достижение ремиссии у больных ПсА и достижение МАБ.

Результаты

До начала лечения у всех пациентов с ранним ПсА отмечался полиартрит умеренной или высокой активности, медианы соответствующих показателей составили: ЧБС78 – 8,0 [6,0; 12,0], ЧПС76 – 7,0 [5,0; 11,0], ЧБС28 – 3,0 [1,0; 5,0], ЧПС28 – 3,0 [1,0; 5,0], ОЗВ – 56 [48; 69] мм, боль – 54 [48; 68] мм, ОЗП – 55 [49–68] мм, HAQ – 0,75 [0,50; 1], DAS – 3,93 [3,20; 4,58], DAS28 – 4,31 [3,68; 4,83], СРБ – 16,6 [8,6; 34,6] мг/л, СОЭ – 20,0 [10,0; 34,0] мм/ч. Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями и ограниченным псориатическим поражением кожи умеренной активности – медианы HAQ, BSA и PASI составили 0,75 [0,50; 1,0]; 1,5 [0,5; 4,8] и 0 [0; 6,0] соответственно.

Через 1 год после начала терапии наблюдалось значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности ПсА и функционального состояния больных (табл. 1). Активность заболевания по DAS и DAS28 достоверно снизилась, медианы этих индексов составили 1,36 [0,82; 2,25] и 2,29 [1,53; 3,32] соответственно, медиана HAQ снизилась до 0 [0; 0,63].

До начала лечения медиана RAPID3 составила 12,7 [9,2; 16,8], а спустя 12 мес отмечено значимое, почти 4-кратное, ее снижение до 4,3 [2,0; 7,8] ($p < 0,001$; рис. 1).

Сравнение значений показателя RAPID3 показало, что у 18 пациентов, не достигших НАБ по DAS28, его медиана составляла по окончании лечения 7,8 [5,8; 15,1], в то время как в группе из 41 больного ПсА с НАБ — 2,5 [1,3; 5,5] ($p < 0,001$; табл. 2). У 47 больных с НАБ и у 12 пациен-

Таблица 1 Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Исходно	Через 1 год
ЧБС28	3,0 [1,0; 5,0]	0 [0; 1,0]*
ЧБС78	8,0 [6,0; 12,0]	1,0 [0; 3,0]*
ЧПС28	3,0 [1,0; 5,0]	0 [0; 1,0]*
ЧПС76	7,0 [5,0; 11,0]	1,0 [0; 3,0]*
ИР (боль)	14,0 [8,0; 22,0]	1,0 [0; 4,0] *
ИР (припухлость)	13,0 [9,0; 22,0]	1,0 [0; 4,0]*
ОЗП, мм	55,0 [49,0; 68,0]	14,0 [7,0; 24,0]*
Боль, мм	54,0 [48,0; 68,0]	11,0 [1,0; 20,0]*
ОЗВ, мм	56,0 [48,0; 69,0]	10,0 [5,0; 20,0]*
СОЭ (по Westergren), мм/ч	20,0 [10,0; 34,0]	10,0 [6,0; 20,0]**
СРБ, мг/л	16,6 [8,6; 34,6]	2,1 [0,9; 6,7]*
DAS28	4,31 [3,68; 4,83]	2,29 [1,53; 3,32]*
DAS	3,93 [3,20; 4,58]	1,36 [0,82; 2,25]*
HAQ	0,75 [0,50; 1,00]	0 [0; 0,63]*
PASI	0 [0; 6,0]	0 [0]
BSA	1,5 [0,5; 4,8]	0,2 [0; 0,63]*
Число воспаленных энтезисов (клинически)	0 [0; 2,0]	0 [0]
Число пальцев с дактилитом	1,0 [0; 2,0]	0 [0]*

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через год: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

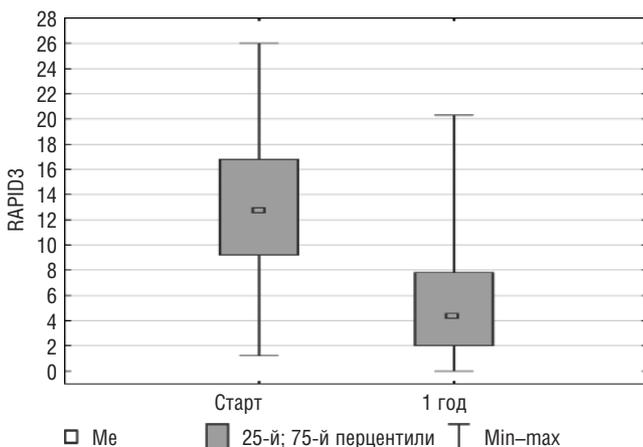


Рис. 1. Динамика RAPID3 у больных ПсА на фоне лечения

Таблица 2 Значения RAPID3 у больных ПсА в зависимости от достижения низкой активности по DAS и DAS28

Индексы активности болезни	RAPID3 у пациентов, не достигших НАБ	RAPID3 у пациентов, достигших НАБ
DAS28	7,8 [5,8; 15,1] (n=18)	2,5 [1,3; 5,5]* (n=41)
DAS	10,4 [7,8; 16,2] (n=12)	3,7 [1,3; 5,7]* (n=47)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,001$.

тов с более высокой активностью по DAS медиана RAPID3 составила соответственно 3,7 [1,3; 5,7] и 10,4 [7,8; 16,2]. Сходные значимые различия были получены при сравнении RAPID3 у пациентов, достигших и не достигших ремиссии (табл. 3).

У пациентов, достигших МАБ, значения индекса RAPID3 были значимо меньше, чем у больных, не достигших МАБ: медиана 2,5 [1,3; 5,3] и 8,1 [6,0; 15,1] соответственно ($p < 0,001$; рис. 2).

Результаты корреляционного анализа (ROC-анализа) позволили установить у больных ПсА наличие ряда сильных значимых взаимосвязей показателей, характеризующих активность заболевания, в частности, МАБ с RAPID3 [МАБ-AUC (95% ДИ) 0,888 (0,808–0,969); * $p < 0,001$] (рис. 3 и табл. 4).

Характеристики эффективности порогового значения RAPID3 (≤ 3 баллов) для определения состояния ремиссии представлены в табл. 5. Как видно, использование этого показателя характеризуется высокой специфичностью (98,7%) и прогностической ценностью положительного результата (95,8%). Уровень точности, а также прогностической ценности отрицательного результата менее высок и составил соответственно 83,3 и 80,2%. Относительно низкой является чувствительность показателя RAPID3 при определении ремиссии у больных ПсА — 54,8%.

Анализ определения низкой активности ПсА (3,1–6 баллов) показал значительно более высокую чувствительность RAPID3 — 81,0% (табл. 6). При этом отмечался достаточно высокий уровень специфичности (87,2%) и прогностической ценности отрицательного результата (89,5%). Уровни точности и прогностической ценности положительного результата составили соответственно 85,0 и 77,3%.

Таблица 3 Значения RAPID3 у больных ПсА в зависимости от достижения ремиссии по DAS и DAS28

Индексы активности болезни	RAPID3 у пациентов, не достигших ремиссии	RAPID3 у пациентов, достигших ремиссии
DAS28	6,2 [4,7; 12,0] (n=24)	2,5 [1,0; 5,7]* (n=35)
DAS	7,5 [5,7; 11,5] (n=25)	2,3 [1,0; 4,0]* (n=34)

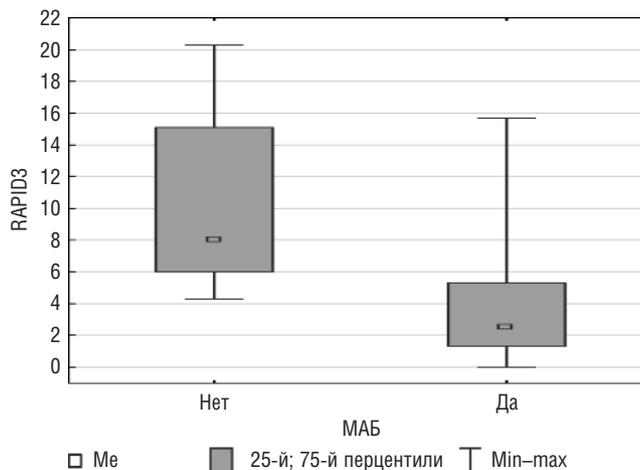


Рис. 2. Значения RAPID3 в зависимости от достижения МАБ

Обсуждение

В рекомендациях GRAPPA и EULAR 2015 г., а также в обновленных рекомендациях по лечению СпА, включая ПсА, до достижения цели в редакции 2017 г. [15, 16] одним из основополагающих стал принцип партнерства врача и пациента. Этот подход реализуется по нескольким направлениям: от совместного выбора терапии с учетом предпочтений больного до разработки клинических рекомендаций и единых методов оценки активности ПсА и ответа на терапию с привлечением представителей общественных организаций пациентов.

В настоящее время эксперты сходятся в том, что в РКИ наравне с индексами активности заболевания необходимо учитывать субъективную оценку пациентом своего состояния и функциональных возможностей, что обеспечит более полный контроль за результатами лечения. Недавно на основе совместного международного консенсуса исследователей и пациентов были выделены 5 групп наиболее значимых параметров оценки ПсА, которые необхо-

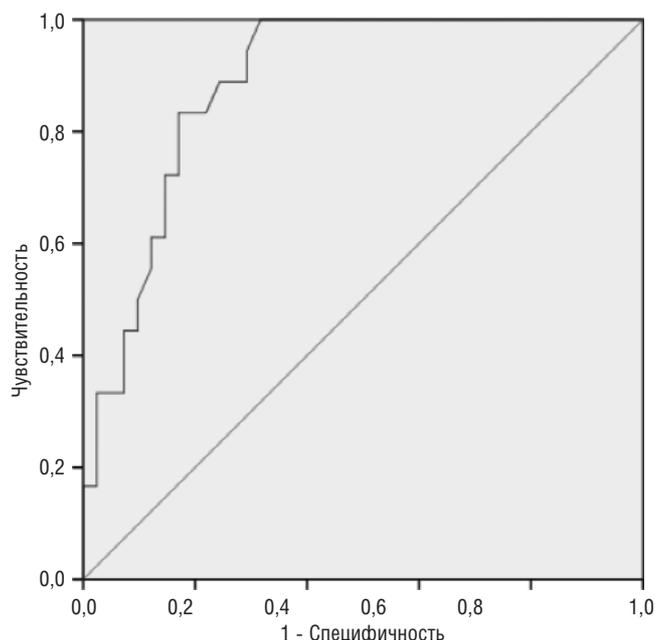


Рис. 3. ROC-анализ эффективности RAPID3 при оценке вероятности достижения МАБ

Таблица 4 Коэффициенты корреляции Спирмена RAPID3 с показателями активности ПсА

Показатель активности заболевания	R
DAS28	0,706
DAS	0,739
ЧБС28	0,501
ЧБС78	0,680
ЧПС28	0,509
ЧПС76	0,635
ОЗП	0,816
Боль	0,833
ОЗВ	0,809
СРБ	0,690

Примечание. В таблице представлены только значимые коэффициенты корреляции, для всех R: p<0,001.

димо учитывать в рамках РКИ [17]. К ним отнесли не только активность костно-мышечных проявлений, Пс, степень структурных повреждений суставов, но и оценку выраженности боли и активности заболевания пациентом по ВАШ, физического и психологического состояния больного. В настоящее время данные параметры сгруппированы в категорию субъективных факторов, которые оценивают пациенты (**PROs** – **Patient Reported Outcomes**) [18]. К ним относят и опросник RAPID3. Несмотря на то что RAPID3 активно используется для оценки активности РА, подобных исследований при СпА и ПсА пока немного.

Так, I. Castrejon и соавт. [8] оценили наличие взаимосвязи RAPID3, модифицированного с учетом особенностей клинических проявлений аксСпА, с традиционными индексами активности заболевания BASDAI и ASDAS у 461 пациента, соответствующего критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS) для аксСпА, в течение 6 мес наблюдения (когорта DESIR). Были выявлены как высокие корреляции между RAPID3, BASDAI (r=0,84; p<0,005) и ASDAS-СРБ (r=0,74, p<0,005), так и значимая динамика трех указанных параметров на фоне лечения. Это позволило авторам сделать вывод о целесообразности применения RAPID3 в клинической практике для оценки активности и мониторинга эффективности терапии у больных аксСпА.

К настоящему времени появились данные по применению RAPID3 в рамках РКИ **TICOPA** (**T**ight **C**ontrol in **P**soriatic Arthritis) и наблюдательного исследования реальной практики **LOPAS II** (**L**ong-term outcomes in **P**soriatic Arthritis) [9, 10]. Выполнен анализ соответствия между наличием ремиссии по RAPID3 (≤3 из 30 баллов) и по модифицированному RAPID3Ps (добавлен дополнительно 4-й вопрос, посвященный оценке активности псориаза по ВАШ) с достижением МАБ. Показана хорошая согласованность между RAPID3 ≤3 и наличием МАБ в большинстве случаев. Только у небольшого числа больных (в 2,2–3,8% случаев от всей группы) такого совпадения не было из-за более высокой оценки проявлений ПсА врачом

Таблица 5 Диагностическая значимость опросника RAPID3 при определении ремиссии у больных ПсА

Показатель	Значение, %
Специфичность	98,7
Чувствительность	54,8
Точность	83,3
Прогностическая ценность положительного результата	95,8
Прогностическая ценность отрицательного результата	80,2

Таблица 6 Диагностическая значимость опросника RAPID3 при определении низкой активности заболевания у больных ПсА

Показатель	Значение, %
Специфичность	87,2
Чувствительность	81,0
Точность	85,0
Прогностическая ценность положительного результата	77,3
Прогностическая ценность отрицательного результата	89,5

по сравнению с пациентами. Позже при анализе результатов РКИ TICOPA и LOPAS II было продемонстрировано, что комбинированные индексы активности ПсА PASDAS и DAPSA также очень хорошо коррелируют с RAPID3 ($r=0,79$ и $r=0,59$; $p<0,01$ соответственно). Кроме того, в TICOPA показано, что динамика RAPID3 совпадает с изменением индексов активности ПсА, а наличие ремиссии по RAPID3 – с достижением МАБ и очень низкой активности заболевания [19] (наличие 7 из 7 критериев МАБ) к 48-й неделе терапии. В отличие от когорты TICOPA, в наблюдательном исследовании LOPAS II сроки наблюдения составили 3 мес, больные получали синтетические БПВП или ингибиторы фактора некроза опухоли α . Кроме DAPSA, RAPID3 очень хорошо коррелировал с оценкой пациентом боли в суставах по ВАШ (0,83), в меньшей степени – с ЧБС (0,39) и уровнем СРБ (0,17), но значимо изменялся на фоне лечения. Авторы сделали вывод, что для оценки активности ПсА и эффективности лечения целесообразно использовать как опросники, так и объективные параметры клинического, лабораторного и инструментального исследования.

Эти данные в целом совпадают с результатами нашей работы, хотя необходимо отметить, что описанные выше комбинированные индексы активности ПсА в рамках исследования РЕМАРКА мы не анализировали. В то же время продемонстрировано, что RAPID3 является простым, надежным и чувствительным инструментом как для оценки активности ПсА, так и для мониторинга терапии. По нашим данным, RAPID3 значимо коррелирует с клиническими параметрами активности ПсА (ЧБС/ЧПС/ОЗП), индексами DAS и DAS28, а также с СРБ; кроме того, он помогает выделить группу пациентов, которые достигают МАБ в рамках стратегии Т2Т. Сопоставление полученных нами результатов с данными ли-

тературы позволило оценить чувствительность и специфичность порогового значения RAPID3 (≤ 3 баллов) для определения статуса ремиссии и МАБ при ПсА.

Заключение

Представленные результаты показывают, что оценка активности и эффективности лечения ПсА с помощью индекса RAPID3 может быть рекомендована для более широкого применения в реальной клинической практике, но требует дальнейшего изучения на более крупных когортах больных.

Безусловно, для получения более полной информации необходимы дальнейшие исследования, динамическое наблюдение за больными ПсА с последующей оценкой данных клинического осмотра, СОЭ, СРБ, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и рентгенографии суставов, а также их сопоставление с RAPID3.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 14–17 июня 2017 г. (Мадрид).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin C. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3:91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z
2. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):640-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617
3. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386:2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
4. Pincus T, Amara I, Segurado O, Koch G. An index based on only patient reported outcome (PRO) measures, routine assessment of patient index data (RAPID3), distinguishes adalimumab from control at levels similar to disease activity score (DAS28) and clinical disease activity index (CDAI). *Ann Rheum Dis*. 2007;184:66.
5. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. RAPID3 – An Index of Physical Function, Pain, and Global Status as «Vital Signs» to Improve Care for People with Chronic Rheumatic Diseases. *Bull NYU Hospital Joint Dis*. 2009;67(2):211-25.
6. Старкова АС, Амirdжанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36-40 [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russian-language version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):36-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-36-40
7. Castrejon I, Bergman MJ, Pincus T. MDHAQ/RAPID3 to recognize improvement over 2 months in usual care of patients with osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, spondyloarthropathy, and gout, as well as rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(4):169-74. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182936b98
8. Castrejon I, Pincus T, Wendling D, et al. Responsiveness of a simple RAPID-3-like index compared to disease-specific BASDAI and ASDAS indices in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2016;2:e000235. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000235
9. Coates LC, Tillett W, Pincus T, et al. RAPID3 near remission shows good agreement with minimal disease activity criteria in psoriatic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
10. Coates LC, Tillett W, Shaddick G, et al. Value of RAPID3 in patients with PsA: results from the TICOPA and LOPAS II databases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov 7. doi: 10.1002/acr.23460. Epub ahead of print.
11. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
12. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем ПсА (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
13. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053

Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Владимиров С.А., Елисеев М.С.

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

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

Контакты: Сергей Александрович Владимиров;
ser_vlad@mail.ru

Contact: Sergey Vladimirov;
ser_vlad@mail.ru

Поступила 27.08.18



Владимиров С.А. – научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Елисеев М.С. – заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие сведения о болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК).
2. Определение и клинические проявления БДПК.
3. Обзор основных групп препаратов, используемых при лечении БДПК.
4. Биологическая терапия в лечении БДПК.
5. Перспективы патогенетической терапии.
6. Алгоритм лечения острого артрита при БДПК.
7. Алгоритм лечения хронического артрита при БДПК.

Рассмотрены современные средства для лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Обсуждены преимущества и недостатки наиболее широко применяемых медикаментов: нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина, глюкокортикоидов, традиционных иммунодепрессантов, перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов.

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

Для ссылки: Владимиров С.А., Елисеев М.С. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):746-752.

CURRENT STRATEGY IN THE TREATMENT OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

The paper considers currently available drugs used to treat calcium pyrophosphate crystal deposition disease. It discusses the advantages and disadvantages of the most widely used drugs, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, glucocorticoids, traditional immunosuppressants, as well as prospects for the use of biologic agents.

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

For reference: Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):746-752 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является результатом их накопления в суставном хряще и развивающегося в результате воспаления иммунного характера. В соответствии с классификационными критериями заболевания, диагноз

БДПК основывается на сочетании определенных клинических проявлений и/или наличии рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) в сочетании с выявлением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ) [1]. Несмотря на то

что БДПК является распространенным заболеванием, в литературе ей уделяется мало внимания [2, 3].

Накоплены убедительные данные, говорящие о том, что БДПК связана с возрастом и чаще возникает после 50 лет [3, 4]. При этом чем старше обследуемая популяция, тем выше процент выявления ХК. Так, по данным крупного исследования, проведенного в Англии и включавшего 1727 человек (средний возраст – 63,7 года), частота ХК составила 7%. При этом она повышалась с 3,7% для возрастной категории 55–59 лет до 17,5% у 80–84-летних [5]. Похожие данные получены во Фрамингемском исследовании, в котором оценивали случайную выборку из 1425 человек старше 63 лет: ХК выявлен в 8,1% случаев [6]. По данным испанских авторов [7], распространенность ХК по результатам рентгенологического исследования коленных и лучезапястных суставов, проведенного у пациентов в возрасте ≥60 лет, составила 10%. В США приблизительно 50% людей старше 85 лет имеют рентгенологические признаки ХК [8], а в прицельном исследовании итальянских ученых [9] установлено, что артрит, ассоциированный с отложением кристаллов ПФК, занимает третье место среди всех воспалительных заболеваний скелетно-мышечной системы. При обследовании 150 пациентов с острым артритом мы выявили БДПК в 30% случаев [10].

Клинические проявления БДПК вариабельны и зачастую имитируют другие ревматические болезни. В 2011 г. экспертный совет Европейской антиревматической лиги (EULAR) с целью создания оптимального алгоритма диагностики заболевания предложил более точную терминологию. Она характеризует различные клинические фенотипы БДПК и включает 4 варианта болезни: лантонический, или бессимптомный, острый артрит, хронический артрит и остеоартрит (ОА) с кристаллами ПФК [11].

Для лечения используются как нефармакологические, так и фармакологические методы в соответствии с клиническими фенотипами и факторами риска [12]. Так, при бессимптомной форме БДПК следует ограничиться терапией заболеваний, являющихся причиной обменных нарушений, способствующих образованию кристаллов ПФК. Лечение ОА с кристаллами ПФК проводится так же, как и при ОА без кристаллов, а при острой и хронической формах заболевания в большинстве случаев требуется дифференцированный подход.

В любом случае, в отличие от другого микрокристаллического артрита – подагры, не разработано лекарственных препаратов, способных влиять на кристаллообразование при БДПК [13]. Поэтому используются лишь симптоматические средства. Несмотря на высокую распространенность БДПК, полиморфизм симптомов, диктующий необходимость дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы терапии, исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов при БДПК, крайне малочисленны. К сожалению, большинство рекомендаций по лечению, в том числе международных, основаны на клиническом опыте, а не на контролируемых исследованиях. Тем не менее список лекарственных средств, применяемых при БДПК, достаточно широк: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, низкие дозы глюкокортикоидов (ГК), гидроксихлорохин (ГХ), метотрексат (МТ), генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы интерлейкина 1 (ИЛ1) [14]. Также есть данные об эффективности препаратов магния у пациентов с БДПК при нали-

чии гипомagneмии и применении адренокортикотропного гормона (АКТГ) [15–17].

Рассмотрим подробнее наиболее широко используемые группы препаратов и их место в терапии БДПК.

Колхицин

Колхицин, наряду с НПВП, является препаратом первой линии для лечения острого приступа при микрокристаллических артритах [18]. Однако доказательства рациональности применения НПВП и колхицина приведены по аналогии с острым артритом при подагре, так как число работ, посвященных использованию колхицина при БДПК, минимально. Необходимо подчеркнуть, что классическая схема лечения колхицином (1 мг, далее по 0,5 мг каждые 2 ч до возникновения неблагоприятных реакций – НР – или выздоровления) устарела и не может использоваться из-за осложнений, возникающих в подавляющем большинстве случаев. Эффективность и безопасность применения низких доз колхицина доказаны при подагре; экстраполяция на острый артрит с кристаллами ПФК проведена экспертами. Длительность терапии зависит от эффекта и развития НР.

При дозозависимой токсичности была показана равная эффективность малых и высоких доз препарата при микрокристаллических артритах [19].

При лечении хронического артрита колхицин, как правило, назначается по 1 мг/сут, но данные по использованию такой терапии слишком ограничены и не позволяют доказать ее эффективность [20]. Следует упомянуть два исследования. Первое, на 10 пациентах, показало трехкратное уменьшение частоты обострений в течение года наблюдения после приема колхицина по сравнению с прошлым годом, когда лечение не проводилось [21]. Другое исследование показало более высокую эффективность колхицина в дозе 1 мг/сут в течение 4 нед по сравнению с плацебо. Препарат обеспечивал снижение интенсивности боли более чем на 30% у больных ОА с кристаллами ПФК и рецидивирующим синовитом [22]. У 74% пациентов диагноз был подтвержден выявлением кристаллов ПФК в СЖ методом поляризационной микроскопии.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Клинический опыт подтверждает эффективность НПВП при артрите, связанном с БДПК, однако клинических рандомизированных исследований по применению НПВП при этом заболевании нет. Несмотря на это НПВП рекомендуются в качестве одного из первых средств лечения острого артрита при БДПК. Нет никаких доказательств, демонстрирующих различия эффективности разных НПВП. При БДПК могут назначаться как неселективные НПВП, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2. Вероятно, раннее начало терапии НПВП в максимальных терапевтических дозах является ключом к быстрому успеху. Учитывая, что большинство пациентов – пожилые люди, профиль безопасности НПВП должен быть тщательно рассмотрен до того, как они будут рекомендованы. Например, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что риск токсического действия ибупрофена и напроксена был выше, чем у целекоксиба [23]. Также есть данные о применении амтолметина гуацина у пациента с сочетанием подагры и БДПК для купирования приступа артрита и дальнейшей профилактики обострений заболевания на протяжении 6 мес (приступов

артрита зарегистрировано не было, боли в суставах не беспокоили) [24]. В другом проведенном нами рандомизированном исследовании на 20 больных с БДПК (у 11 пациентов выявлялся ОА с кристаллами ПФК, у 5 — острый артрит и у 4 — хронический) оценивалась эффективность применения 4-недельного курса терапии мелоксикамом, который назначали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем — внутрь в дозе 7,5 мг 1 раз в день. Из 4 пациентов с хроническим артритом двое отметили существенное уменьшение боли (один из них оценил эффективность терапии как хорошую и один — как удовлетворительную), двое пациентов посчитали результат лечения неудовлетворительным. У всех этих больных число припухших суставов уменьшилось, у одной пациентки к концу исследования артрит был купирован. Острый приступ артрита был купирован в течение 10 дней у всех пациентов. У всех 11 больных с ОА с кристаллами ПФК уменьшилась выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при движении и в покое, снизился индекс WOMAC [25].

НПВП являются основными препаратами для лечения больных ОА с кристаллами ПФК и в тех случаях, когда симптоматика болезни определяется только ОА.

У большинства пациентов нет необходимости в поддерживающей терапии, но часть больных — с часто рецидивирующим острым или хроническим артритом — нуждаются в непрерывном лечении. Дальнейшие клинические исследования необходимы для определения доли таких пациентов [26].

Глюкокортикоиды

ГК широко используются в лечении острого артрита. Одной из причин их частого применения является то, что он встречается у пожилых пациентов, которым назначение НПВП и колхицина часто бывает противопоказано. Внутрисуставное введение ГК может быть особенно полезно при лечении острого моно- или олигоартрита [18, 27]. Однако следует помнить, что острый артрит при БДПК может сочетаться с септическим артритом и ГК не следует использовать до тех пор, пока инфекция не будет исключена [28].

В небольшом неконтролируемом исследовании у 27 пациентов с острым артритом сравнивали эффективность внутримышечных инъекций бетаметазона (7 мг), внутривенного введения метилпреднизолона (125 мг) и приема диклофенака внутрь в дозе 150 мг в сутки в течение 3 дней, а затем еще 3 дня, используя половину первоначальной дозы. Было показано, что ГК могут купировать сильную боль более эффективно, чем НПВП. Единичные рецидивы артрита отмечены во всех группах, эффективность внутривенного и внутримышечного введения ГК не различалась [28].

В другом неконтролируемом исследовании представлены результаты лечения 14 пациентов с острым артритом при БДПК (12 из них были противопоказаны НПВП). После одной или двух внутримышечных инъекций триамцинолона у всех больных отмечалось клиническое улучшение с уменьшением боли по ВАШ не менее чем на 50% в течение 14 дней, без значительных НР. У большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 3-й и 4-й день после инъекции, тем не менее, чтобы купировать симптомы артрита, в шести случаях потребовалась вторая инъекция [29].

В двух работах изучались результаты применения АКТГ. В первом ретроспективном исследовании оценивалась эффективность парентерального введения АКТГ у 38 пациентов с острым микрокристаллическим артритом (из них пять — с БДПК). Показания для использования АКТГ включали выраженную сердечную и почечную недостаточность, неэффективность НПВП. Артрит был купирован в среднем за 4,2 дня [16]. В другом ретроспективном исследовании внутримышечное введение 1 мг АКТГ быстро купировало острый артрит у 13 из 14 пациентов с БДПК без какого-либо неблагоприятного воздействия [17].

Данные, которые подтвердили бы целесообразность применения низких доз ГК для лечения связанного с БДПК хронического артрита, отсутствуют, и основанием для их применения является только мнение экспертов [18]. Сравнение эффективности различных пероральных доз ГК при БДПК не проводилось, и при назначении следует исходно использовать низкие дозы (5–10 мг/сут) преднизолона.

Гидроксихлорохин

ГХ обладает широким спектром терапевтического воздействия и имеет своеобразные молекулярные механизмы фармакологической активности. В терапевтических концентрациях проявляются многочисленные эффекты в отношении клеточных иммунных реакций и синтеза провоспалительных цитокинов, препарат обладает способностью стабилизировать мембраны лизосом, подавлять хемотаксис лейкоцитов и образование супероксидных радикалов, снижать синтез фибронектина и фибриногена, а также влиять на апоптоз [30]. Анализ имеющихся в настоящее время данных свидетельствует о наличии у ГХ противовоспалительного, иммуномодулирующего, фотопротективного, антиоксидантного, антимикробного, антиагрегантного, гиполлипидемического, гипогликемического и анальгетического действия.

Проведено одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование на 36 пациентах с БДПК, в котором отмечалось 30% уменьшение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов на фоне лечения ГХ в течение 6 мес [31]. Однако для подтверждения этих данных необходимы более крупные исследования.

Метотрексат

В нескольких работах изучалась возможность использования при БДПК МТ.

Первое исследование, продемонстрировавшее потенциальные возможности МТ, было проведено более 10 лет назад как описательное. Препарат использовался у 5 пациентов, резистентных к предшествующей терапии [32]. Они наблюдались в течение длительного времени (от 6 до 81 мес), дозы МТ варьировали от 5 до 20 мг в неделю. Снижалась частота приступов, уменьшалась интенсивность боли, ЧБС и ЧПС.

М. Andres и соавт. [33] наблюдали 10 пациентов, резистентных к предшествующей терапии. Эффективность МТ в дозе 7,5–25 мг в неделю оценивалась по шкале Ликерта, и во всех случаях лечение было признано успешным (в трех случаях получен отличный, в пяти — хороший, в двух — удовлетворительный эффект). Как и в предыдущей работе, был сделан вывод о потенциальных возможностях применения препарата у пациентов с БДПК при резистентном к иной терапии тяжелом артрите.

Столь оптимистические прогнозы в отношении МТ были оспорены вскоре после их появления: в 2008 г. Т.Н. Doan и соавт. [34] сообщили об отсутствии эффекта при использовании МТ у трех пациентов с БДПК. В 2012 г. А. Finckh и соавт. [35] опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования, в которое были включены 26 пациентов с БДПК. Авторы не выявили каких-либо преимуществ МТ (15 мг/нед) по сравнению с плацебо.

В 2015 г. Е. Pascual и соавт. [36] провели анализ представленных выше работ. Ими было выдвинуто предположение, что кристаллы ПФК не могут быть причиной симптомов у некоторых пациентов, получавших МТ с хорошим ответом. Кристаллы ПФК – это обычное явление у пожилых пациентов, они встречаются у 16–43% лиц старше 80 лет [5–7]. Кристаллы ПФК могут обнаруживаться в СЖ или как ХК по данным рентгенографии у пациентов с другими типами артрита. Описание стойкого полиартрита как варианта БДПК («псевдоревматоидный артрит», по D. McCarty) позволяет классифицировать серонегативный ревматоидный артрит (РА) у пожилых пациентов с ХК или кристаллами ПФК в СЖ как проявление БДПК. Тем не менее ответ на МТ у таких пациентов можно объяснить, если рассматривать такие случаи как сочетание серонегативного РА и кристаллов ПФК. Интересно, что они были обнаружены при цитоцентрифугировании СЖ у 20 (17,7%) пациентов с РА. [37]. В другом исследовании кристаллы ПФК были обнаружены в небольшой, но значительной части (8,29%) образцов СЖ при различных заболеваниях суставов, включая РА [38].

В проведенном нами контролируемом проспективном перекрестном исследовании 10 пациентов с хроническим артритом при БДПК в начальный период лечения в течение 3 мес получали колхицин по 1 мг/сут с последующей «отмывкой» в течение 1 мес и далее в течение 3 мес проводилось лечение МТ в дозе 20 мг/нед подкожно [39]. В большинстве случаев нам удалось получить хороший эффект, при этом по эффективности МТ не уступал максимальным для длительного применения дозам колхицина (1 мг/сут).

До тех пор пока не будет получена более достоверная информация, представленные данные можно рассматривать как основание для назначения МТ при полиартрикулярном ревматоидоподобном хроническом артрите у пациентов с БДПК.

Генно-инженерные биологические препараты

Главным индуктором развития острого воспаления у больных микрокристаллическими артритами является стимуляция кристаллами синтеза ИЛ1β путем активации цитозольного белка криопирин (NLRP3), в свою очередь, активирующего каспазу 1, под действием которой и образуется активная форма ИЛ1β, стимулирующая различные типы клеток – эффекторов воспаления [40–42].

На сегодняшний день доступны только публикации об эффективности анакинры (ингибитора ИЛ1β) при острых и хронических артритах у пациентов с БДПК [43–49]. Данных о применении другого ингибитора ИЛ1β (канакиумаба) нет.

Имеется сообщение о двух пациентах с хроническим артритом при БДПК и идиопатическим гиперостозом скелета, получавших в течение 9 лет ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНОα) инфликсимаб, инфузии которого купировали артрит и уменьшали интенсивность болей в суставах и позвоночнике [50].

Описаны также два случая хронического артрита при БДПК (один из них – в сочетании с кристаллами моноурата натрия) у пожилых женщин, который, несмотря на плохую переносимость и неэффективность ранее проводимой терапии ингибитором ИЛ1β, был купирован применением ингибитора рецептора ИЛ6 тоцилизумаба [51]. Ранее было показано, что кристаллы ПФК индуцировали продукцию ИЛ6 синовиоцитами и моноцитами даже в более высоких титрах, чем ИЛ1β [52]. Причина эффективности блокады рецептора ИЛ6, при неэффективности ингибитора ИЛ1β, нуждается в дальнейших исследованиях. В любом случае, эти предварительные данные предлагают новый терапевтический вариант для пациентов с БДПК.

Патогенетическая терапия

Эктонклеотидная пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1 (ЭНПФ1) является основным фактором, определяющим внеклеточный уровень пирофосфата, и потенциальной мишенью для вмешательств, направленных на предотвращение и лечение БДПК. Недавно был синтезирован и описан новый специфический ингибитор ЭНПФ1 – SK4A. Хрящевая ткань, хондроциты и хрящевые матриксные везикулы (МВ) были получены от пациентов с ОА, которым проводилось эндопротезирование суставов. Воздействие SK4A на жизнеспособность клеток анализировали с помощью колориметрического количественного анализа клеток с применением соли тетразолия (ХТТ). Индуцированное аденозинтрифосфатом (АТФ) осаждение кальция в культивируемых хондроцитах визуализировалось и определялось количественно окрашиванием ализариновым красным S. Было показано, что SK4A не был токсичен для хондроцитов и стабилен в культуральной среде и плазме человека. SK4A эффективно ингибирует активность ЭНПФ1 во всей хрящевой ткани, хондроцитах и МВ и снижает осаждение кальция, индуцированного АТФ. Таким образом, нуклеотидные аналоги, такие как SK4A, могут быть разработаны в качестве мощных и специфических ингибиторов ЭНПФ1 с целью снижения уровня внеклеточного пирофосфата в человеческом хряще с целью профилактики и лечения БДПК [53].

Мы считаем рациональным использование следующего алгоритма лечения острого и хронического артрита при БДПК (рис. 1 и 2). Препаратом первой линии является

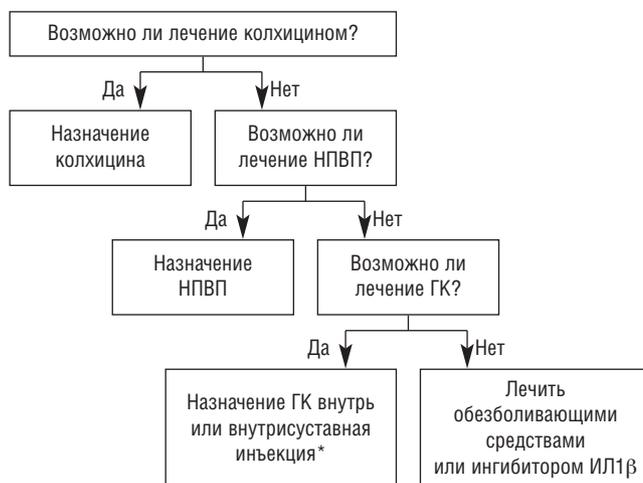


Рис. 1. Алгоритм лечения острого артрита при БДПК.

* – при моно- или олигоартрите

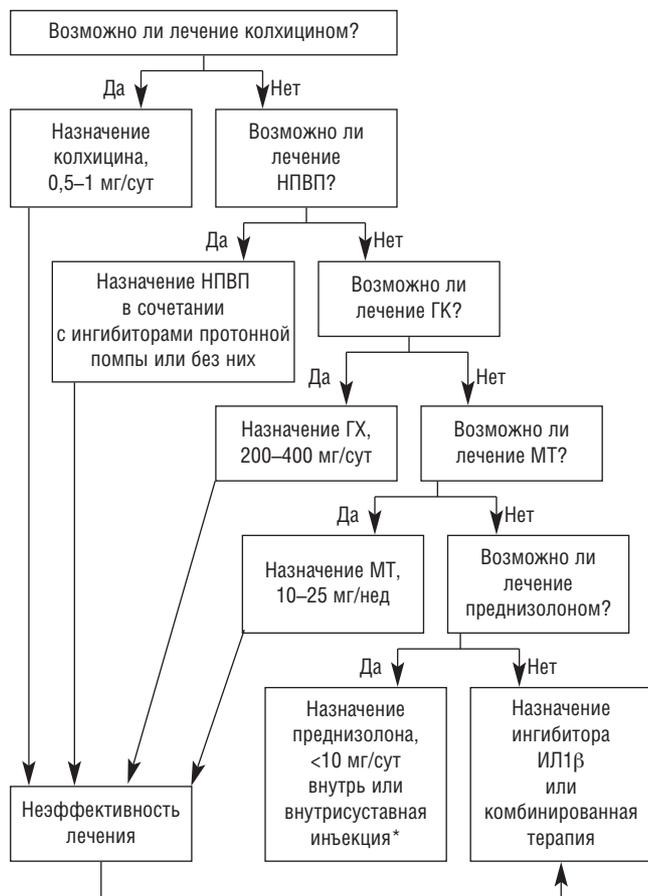


Рис. 2. Алгоритм лечения хронического артрита при БДПК.

* – при моно- или олигоартрите

сы колхицин в дозе 1 мг/сут, при неэффективности или противопоказаниях для использования колхицина следует рассматривать вопрос о назначении НПВП с ингибитором

ЛИТЕРАТУРА

- Hollander JL, Jassar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263-4.
- Кудаева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405-9 [Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
- Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
- Doherty M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal-associated arthropathy. In: Hochberg M, ed. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. P. 1937-50
- Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:513-8. doi: 10.1136/ard.62.6.513
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol*. 1989;16(9):1241-5.

протонной помпы или без него в максимально переносимых дозах. При неэффективности или противопоказаниях для назначения НПВП возможно назначение ГК (при моно- или олигоартрите они могут вводиться внутрисуставно). При неэффективности этой терапии острого артрита следует рассмотреть вопрос о назначении обезболивающих препаратов или ингибиторов ИЛ1β.

При неэффективности или противопоказаниях для назначения колхицина и НПВП при хроническом артрите возможно назначение ГК по 200–400 мг/сут, а при неэффективности или противопоказаниях для применения ГК (тяжелое поражение глаз) может быть использован МТ в дозе 10–25 мг/нед. При неэффективности или плохой переносимости МТ следует рассматривать назначение низких доз ГК (5–10 мг/сут). При моно- или олигоартрите возможно их внутрисуставное введение. При неэффективности такого лечения следует решить вопрос о назначении комбинированной терапии или ингибитора ИЛ1β.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что, хотя имеющийся медикаментозный арсенал в большинстве случаев является достаточным для выбора оптимальной терапии БДПК, выбор этот не всегда очевиден и имеющихся данных явно недостаточно для окончательного решения данной проблемы, особенно принимая во внимание пожилой возраст большинства больных, при котором выбор тактики лечения особенно затруднителен.

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.

- Sanmarti R, Panella D, Brancos MA, et al. Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:418-22. doi: 10.1136/ard.52.6.418
- Saadah C. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. Medscape, 09.2009. Доступно по ссылке: <https://emedicine.medscape.com/article/330936-overview>
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:819-28.
- Елисеев МС, Владимиров СА. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):375-8 [Eliseev MS, Vladimirov SA. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(4):375-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
- Rosenthal AK, Ryan LM. Crystal arthritis: calcium pyrophosphate deposition-nothing 'pseudo' about it! *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):257-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.50

13. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;6:29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
14. Sivera F, Andres M, Pascual E. Current advances in therapies for calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):140-4. doi: 10.1097/BOR.0000000000000252
15. Doherty M, Dieppe PA. Double blind, placebo controlled trial of magnesium carbonate in chronic pyrophosphate arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:106-7. doi: 10.1136/ard.42.Suppl_1.106
16. Ritter K, Kerr LD, Valeriano-Marcet J, Spiera H. ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J Rheumatol.* 1994;21(4):696-9.
17. Daoussis D, Antonopoulos I, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. ACTH as first line treatment for acute calcium pyrophosphate crystal arthritis in 14 hospitalized patients. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):98-100. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.006
18. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24. doi: 10.1136/ard.2006.055269
19. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High-vs low-dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebocontrolled, dose comparison colchicine trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1060-8. doi: 10.1002/art.27327
20. Announ N, Guerne P-A. Treating difflit crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(3):228-34. doi: 10.1007/s11926-008-0037-2
21. Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol.* 1986;13(4):804-5.
22. Das SK, Mishra K, Ramakrishnah S, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartilage.* 2002;10:247-52. doi: 10.1053/joca.2002.0516
23. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1415-22 doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.028
24. Елисеев МС, Желябина ОВ. Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2017;(1):44-7 [Eliseev MS, Zhelyabina OV. The combination of gout and the disease of calcium pyrophosphate deposition: the difficulties of diagnosis and treatment. *RMZh. Meditsinskoe Obozrenie.* 2017;(1):44-7 (In Russ.)].
25. Елисеев МС, Владимиров СА. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных пирофосфатной артропатией. Современная ревматология. 2011;5(3):34-6 [Eliseev MS, Vladimirov SA. Use of meloxicam (Amelotex®) in patients with pyrophosphate arthropathy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2011;5(3):34-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-682
26. Andres M, Sivera F, Pascual E. Therapy for CPPD: Options and Evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Apr 19;20(6):31. doi: 10.1007/s11926-018-0739-z
27. Rosenthal AK. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):158-62. doi: 10.1097/BOR.0b013e3280145289
28. Werlen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63(4):248-54.
29. Roane DW, Harris MD, Carpenter MT, et al. Prospective use of intramuscular triamcinolone acetonide in pseudogout. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1168-70.
30. Potvin F, Petitclerc E, Marceau F. Mechanisms of action of anti-malarials in inflammation: induction of apoptosis in human endothelial cells. *J Immun.* 1997;158:1872-9.
31. Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, doubleblind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Compr Ther.* 1997 May;23(5):327-31.
32. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:688-92. doi: 10.1002/art.22389
33. Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471
34. Doan TH, Chevalier X, Leparc JM, et al. Premature enthusiasm for the use of methotrexate for refractory chondrocalcinosis: comment on the article by Chollet-Janin et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2210-1. doi: 10.1002/art.23552
35. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther.* 2014 Oct 15;16:458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4
36. Pascual E, Andres M, Sivera F. Methotrexate: should it still be considered for chronic calcium pyrophosphate crystal disease? *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 1;17:89. doi: 10.1186/s13075-015-0598-1
37. Theiler G, Quehenberger F, Rainer F, et al. The detection of calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using the cytospin technique: prevalence and clinical correlation. *Rheumatol Int.* 2014;34:137-9. doi: 10.1007/s00296-012-2608-9
38. Oliviero F, Scanu A, Galozzi P, et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2013;80:287-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.006
39. Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):196-201 [Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):196-201 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201
40. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
41. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428-31 [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):428-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
42. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2575-84. doi: 10.1056/NEJMr1511117
43. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2008;58:631-3. doi: 10.1002/art.23119
44. Announ N, Palmer G, Guerne PA, Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine.* 2009;76:424-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.001
45. Couderc M, Mathieu S, Glace B, Soubrier M. Efficacy of anakinra in articular chondrocalcinosis: report of three cases. *Joint Bone Spine.* 2012;79:330-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.017

46. Molto A, Ea HK, Richette P, et al. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:621-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.010
47. Diamantopoulos AP, Brodin C, Hetland H, Haugeberg G. Interleukin 1 β blockade improves signs and symptoms of chronic calcium pyrophosphate crystal arthritis resistant to treatment. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:310-1. doi: 10.1097/RHU.0b013e31826149a2
48. Ottaviani S, Brunier L, Sibilica J, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013;80:178-82. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018
49. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: a case series and review of the literature. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
50. Bruges-Armas J, Bettencourt BF, Couto AR, et al. Effectiveness and safety of infliximab in two cases of severe chondrocalcinosis: nine years of follow-up. *Case Rep Rheumatol*. 2014;2014:536856. doi: 10.1155/2014/536856
51. Quilis N, Andres M, Vela P, Pascual E. Interleukin-6 pathway blockade as an option for managing refractory cases of crystal arthritis: two cases report. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):377-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.008
52. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1443-52. doi: 10.1002/anr.1780321114
53. Danino O, Svetitsky S, Kenigsberg S, et al. Inhibition of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1: implications for developing a calcium pyrophosphate deposition disease modifying drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(8):1472-80. doi: 10.1093/rheumatology/key092

Вопросы для самоконтроля

1. Кристаллы ПФК при БДПК накапливаются преимущественно в:
 - А. Полости сустава
 - Б. Суставном хряще
 - В. Синовиальной оболочке
 - Г. Субхондральной кости
2. К фенотипам БДПК не относится:
 - А. Острый артрит
 - Б. Лантоническая форма
 - В. ОА с кристаллами ПФК
 - Г. РА с кристаллами ПФК
3. Лечение БДПК:
 - А. Симптоматическое
 - Б. Направлено на снижение кристаллообразования
 - В. Основано на коррекции рациона питания
 - Г. Не разработано
4. Для купирования острого артрита при БДПК не используются:
 - А. НПВП
 - Б. Сульфасалазин
 - В. Колхицин
 - Г. ГК
5. Рекомендуемая суточная доза колхицина при лечении хронического артрита:
 - А. 2–3 мг
 - Б. 4 мг
 - В. 0,25 мг
 - Г. 0,5–1 мг
6. НПВП являются основным методом лечения БДПК:
 - А. При лантонической форме БДПК
 - Б. При ОА с кристаллами ПФК
 - В. У пациентов моложе 55 лет
 - Г. При сочетании БДПК с РА
7. В качестве препарата первой линии терапии хронического артрита при БДПК используют:
 - А. Колхицин
 - Б. ГХ
 - В. МТ
 - Г. Любой из перечисленных
8. МТ пациентам с хроническим артритом назначают:
 - А. При частоте приступов артрита >2 в год
 - Б. В качестве препарата первой линии терапии
 - В. При неэффективности колхицина, НПВП и ГХ
 - Г. При назначении биологических препаратов
9. Назначение низких доз ГК *per os* при хроническом артрите у пациентов с БДПК рационально при:
 - А. Неэффективности предшествующей терапии колхицином, ГХ, МТ
 - Б. Олигоартрите
 - В. Вовлечении суставов кистей
 - Г. Наличии противопоказаний к ингибиторам ИЛ1
10. Имеются данные об эффективности применения у пациентов с БДПК:
 - А. Препаратов калия
 - Б. Препаратов кальция
 - В. Ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов)
 - Г. Препаратов магния

Ответы — на с. 804

Ангиотензины и ревматоидный артрит

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

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

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

Контакты: Наталья Михайловна Савушкина;
savushkinanm@mail.ru

Contact: Natalia Savushkina;
savushkinanm@mail.ru

Поступила 12.03.18



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



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



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



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

В настоящее время хорошо изучена роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и поддержании водно-электролитного гомеостаза. Однако за последние десятилетия были идентифицированы новые компоненты РАС, позволяющие предполагать более широкий спектр ее потенциального воздействия на организм. Принципиально важной для ревматологов является возможность воздействовать на воспаление, в том числе и ревматоидное, посредством блокады образования ангиотензина (АТ) II с помощью эффектов АТ 1–7 и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также подавления процессов ангиогенеза, в первую очередь, за счет снижения выработки эндотелиального фактора роста. Органопротективный и противовоспалительный потенциал лекарственных препаратов, уменьшающих выработку АТ, доказанный в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, позволяет рассматривать их как ангиотропные средства первого ряда у пациентов с ревматоидным артритом, особенно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии и/или нефропатии.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система; ангиотензины; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы ангиотензиновых рецепторов; воспаление; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Савушкина НМ, Галушко ЕА, Демидова НВ, Гордеев АВ. Ангиотензины и ревматоидный артрит. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):753-759.

ANGIOTENSINS AND RHEUMATOID ARTHRITIS Savushkina N.M., Galushko E.A., Demidova N.V., Gordeev A.V.

At present, the role of the renin-angiotensin system (RAS) in regulating the cardiovascular system and maintaining water and electrolyte homeostasis has been well studied. However, over the past decades, new components of the RAS have been identified, suggesting a wider range of its potential effects on the body. It is of fundamental importance for rheumatologists to affect inflammation, including rheumatoid inflammation, through blockade of angiotensin (AT) II formation via the effects of AT 1–7 and angiotensin-converting enzyme inhibitors, as well as through suppression of angiogenesis, primarily by reducing the production of endothelial growth factor. The organ-protective and anti-inflammatory potential of drugs that reduce the production of AT, which has been proven in *in vitro* and *in vivo* experiments, allows us to consider them as first-line angiotropic agents in patients with rheumatoid arthritis, especially in the presence of concomitant hypertension and/or nephropathy.

Keywords: renin-angiotensin system; angiotensins; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; inflammation; rheumatoid arthritis.

For reference: Savushkina NM, Galushko EA, Demidova NV, Gordeev AV. Angiotensins and rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):753-759 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-753-759

В настоящее время широко известно, что ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей деструкцией суставов, поражением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний [1, 2].

Пациенты с РА имеют значительно более высокий риск смертности по сравнению с общей популяцией, что во многом обусловлено развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и патологии почек [3–5]. При этом сочетание кардиоваскулярной и почечной патологии способствует более быстрому прогрессу

сированию как ССЗ, с одной стороны, так и хронической болезни почек (ХБП) – с другой. Этот феномен получил название «кардиоренальный континуум» [6]. Список препаратов с различными механизмами действия для лечения РА пополняется с каждым годом и включает нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты. Однако, рассматривая пациента с РА с позиций мультиморбидности, необходимо искать дополнительные пути воздействия на патогенез РА, в том числе с акцентом на предупреждение развития изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек.

В связи с этим крайне интересным и перспективным представляется воздействие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС). РАС играет ключевую роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и поддержании водно-электролитного гомеостаза. Блокада РАС как терапевтическая стратегия лечения гипертензии и родственных ССЗ хорошо известна. Центральным звеном РАС является ангиотензин (АТ) II, который представляет собой октапептид, классически известный как сердечно-сосудистый медиатор, основная роль которого заключается в регуляции кровяного давления и поддержании гомеостаза организма. АТ II образуется из АТ I, являющегося продуктом гидролиза ангиотензиногена, под влиянием ренина и в основном зависит от воздействия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), широко представленного во многих тканях, включая эндотелий. В дополнение к АТ II, формируются и другие биологически активные конечные продукты, в том числе АТ III, АТ IV и АТ I–7 [7]. Кроме того, два других пептида, АТ А и аламандин, могут быть сформированы путем замены аспарагина на аланин в процессе, включающем декарбоксилирование радикала аспартата. Формирование аламандина также может произойти и в результате гидролиза АТ А под действием АПФ 2 [8–10]. Рисунок иллюстрирует текущее представление о функционировании каскадной РАС.

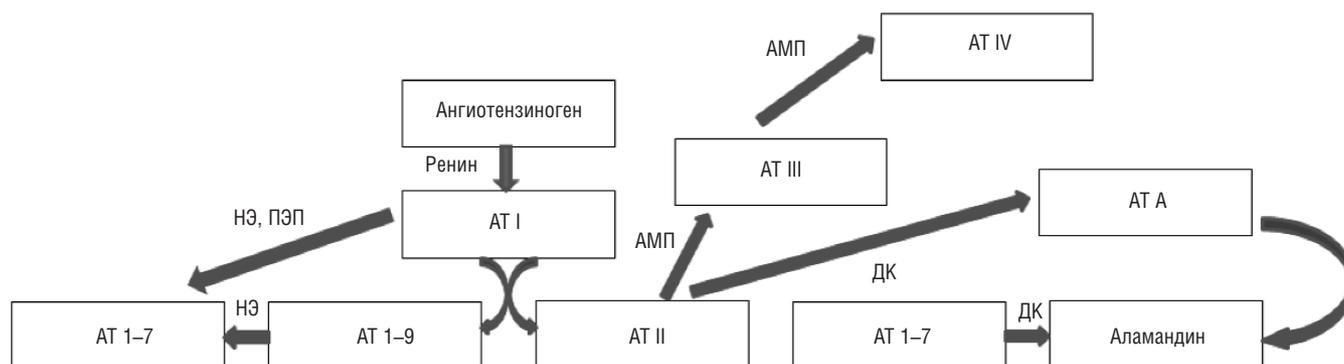
Поразительное сходство в патогенезе РА и атеросклероза позволило отдельным авторам выдвинуть гипотезу о том, что системное воспаление играет важную роль в развитии ССЗ у пациентов с РА [11]. Так, Н.М. Kremers и соавт. [12] показали, что риск ССЗ увеличивается на ранней стадии РА, а абсолютный риск ССЗ у пациентов с РА аналогичен таковому у лиц без аутоиммунных ревматических заболеваний, которые на 5–10 лет старше. Все это способствовало проведению исследований по разработке эффек-

тивных подходов к сокращению риска развития ССЗ при РА. В связи с этим препараты, воздействующие на ангиотензиновый путь, особенно на АТ II и его рецепторы, могли бы стать реальным подспорьем в лечении не только коморбидных ССЗ, но и РА.

АТ II имеет два основных подтипа рецепторов: рецепторы АТ II типа 1 (АТР1) и рецепторы АТ II типа 2 (АТР2) [13]. Рецепторы АТ II присутствуют на лимфоцитах и макрофагах [14]. АТР II оказывает как провоспалительное, так и прострессовое действие в основном за счет стимуляции АТР1 [15]. Известно, что блокаторы АТР1 обладают прямым и непрямым противовоспалительным действием [16]. Хотя накопленные к настоящему времени данные о роли АТР2 все еще несколько противоречивы, большинство авторов придерживаются концепции антипролиферативного, противовоспалительного и антифибротического эффектов АТР2 [17, 18]. Анализ литературы, проведенный R. Widdor и соавт. [19], также подтверждает противовоспалительное действие АТР2, что опосредованно является причиной некоторых терапевтических эффектов, наблюдаемых во время блокады АТР1.

Хотя АТ II известен прежде всего своей ролью в регуляции кровообращения, он также может рассматриваться в качестве мощного провоспалительного медиатора, действующего посредством стимуляции АТР1 [15]. Так, повышенная концентрация АТ II увеличивает проницаемость сосудов, стимулируя производство простагландинов и эндотелиального фактора роста (ЭФР), который инициирует воспалительные реакции [20]. АТ II активизирует молекулы адгезии, такие как Р-селектин, молекулы межклеточной адгезии I-го типа и молекулы адгезии сосудистых клеток I-го типа, на сосудистых эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры [21, 22]. АТ II также способен усиливать экспрессию моноцитов, хемоаттрактантного белка 1-го типа, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ8, которые являются мощными хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов [23]. Кроме того, АТ II повышает уровень такого маркера острого воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), с помощью АТР1-опосредованного образования активных форм кислорода и активации ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) [24]. Все вышеописанное явилось опорной базой для проведения дальнейших испытаний лекарственных препаратов, блокирующих АПФ и АТР1, *in vitro* и *in vivo*.

На модели адьювантного артрита было проведено тестирование возможности применения лозартана [25].



Каскадные реакции РАС. АПФ-Р – рецепторы АПФ, АМП – аминокептидаза, ДК – декарбоксидаза, НЭ – нейтральная эндопептидаза (неприлизин), ПЭП – пролилэндопептидаза

Лечение антагонистами рецепторов АТ II уменьшало степень выраженности воспаления суставов и повреждения тканей. Кроме того, применение лозартана снижало образование новых нейтрофилов, гиперноцицепцию и продукцию провоспалительных цитокинов наряду с уменьшением выраженности процессов свертывания крови и адгезии лейкоцитов. R. Refaat и соавт. [26] также обнаружили, что применение только одного лозартана уменьшает выраженность воспалительного процесса и оказывает благоприятный терапевтический эффект на течение артрита. Противовоспалительные эффекты лозартана были более выражены при комбинированном лечении с метотрексатом. Комбинированная терапия значительно улучшала гистологическую картину костей запястья и печени, снижала уровень СРБ, а также ИЛ1 β , ФНО α , ЭФР, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Исследование показало, что лозартан достоверно повышает эффективность терапии метотрексатом у крыс с адьювантным артритом без признаков токсичности. Более того, лозартан может уменьшить гепатотоксичность метотрексата. Терапевтический эффект, индуцируемый лозартаном у крыс с адьювантным артритом *in vivo*, коррелировал с повышением экспрессии АТР2 и пониженной экспрессией АТР1 [27]. Кроме того, внутрисуставные инъекции агонистов АТР2 (CGP42112) крысам с адьювантным артритом достоверно уменьшили степень его выраженности. *In vitro* CGP42112 эффективно ингибировал хемотаксис ИЛ1-стимулированных моноцитов крыс адьювантным артритом, снижал в них экспрессию АТР1 и активировал АТР2. В этом исследовании убедительно показано, что повышение экспрессии АТР2 может быть дополнительным механизмом, посредством которого лозартан оказывает терапевтический эффект у крыс с адьювантным артритом.

В нескольких работах были показаны положительные эффекты блокаторов АТР и ингибиторов АПФ на моделях артрита у животных [28, 29]. Было продемонстрировано, что нетиольный ингибитор АПФ квинаприл обладает значительными противовоспалительными свойствами, достаточными для профилактики и подавления выраженного артрита, индуцированного коллагеном [30]. Подавление артрита с помощью квинаприла может быть связано с уменьшением продукции ФНО α в суставах. Блокатор АТР омесартан в эксперименте подавлял развитие тяжелого артрита и разрушение суставов даже тогда, когда он вводился уже после начала заболевания. Авторы показали, что омесартан может в значительной степени уменьшать пролиферацию лимфоцитов и продукцию интерферона γ у мышей, иммунизированных овальбумином или коллагеном II типа [31]. У крыс с адьювантным артритом инфузии АТ II сопровождались гипертонической реакцией, эндотелиальной дисфункцией и сосудистой гипертрофией [32]. Кроме того, увеличение экспрессии АТР1 и АПФ, вызванное воздействием АТ II у крыс с адьювантным артритом, было значительно более выраженным, чем в контроле. Как лозартан, так и ирбесартан уменьшали уровень супероксида, экспрессию и активность НАДФН-оксидаз, а также уменьшали эндотелиальную дисфункцию при антиген-индуцированном артритом. Однако ни лозартан, ни ирбесартан не влияли на клиническую выраженность адьювантно-го артрита и массу тела у крыс.

Как упоминалось ранее, одним из возможных механизмов воздействия блокаторов АТР на снижение актив-

ности РА является ингибирование процессов ангиогенеза посредством снижения выработки ЭФР. Роль ангиогенеза в патогенезе РА широко известна [33, 34]. Возникая в синовиальной оболочке уже на самых ранних стадиях РА, новая сеть кровеносных сосудов не только способствует лейкоцитарной инфильтрации и образованию паннуса, но и поддерживает развитие синовита посредством поступления дополнительных порций кислорода и питательных веществ к воспаленной синовиальной оболочке [35, 36]. Одним из специфических факторов роста, обнаруженных в синовиальной оболочке при РА, является ЭФР, продуцируемый различными типами клеток (макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и т. д.) [37]. При РА отмечена повышенная секреция ЭФР клетками синовиальной оболочки, наряду с увеличением его содержания в сыворотке крови и синовиальной жидкости, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с остеоартритом. Увеличение концентрации ЭФР в синовиальной жидкости и сыворотке крови является хорошо известным характерным признаком ревматоидного синовита на ранних стадиях болезни [33–34, 38–39]. Повышая проницаемость сосудов, ЭФР увеличивает секрецию синовиальной жидкости и, тем самым, припухлость суставов [40]. ЭФР может выступать и в качестве прямого провоспалительного медиатора при РА, а также снижать апоптоз синовиоцитов, что способствует синовиальной гиперплазии [41]. Все вышеописанное не оставляет сомнений в значимом вкладе данного фактора роста в патогенез ревматоидного воспаления. Единичные описания снижения экспрессии ЭФР под действием ингибиторов АПФ и блокаторов АТР в основном относятся к пациентам с онкологическими заболеваниями [42]. S. Kim и соавт. [43] сообщают, что комбинация лозартана и гемцитабина улучшает выживаемость крыс с ортотопическим раком поджелудочной железы за счет уменьшения экспрессии ЭФР и подавления распространения раковых клеток. A. Y.-A. Park и соавт. [44] показали, что сочетанное применение блокатора АТР1 лозартана и агониста АТР2 (CGP42112A) синергически уменьшало выживание клеток рака яичника, что было сопряжено с понижением концентрации ЭФР. Вышеизложенное может служить обоснованием применения блокаторов АТР при РА не только в рамках терапии коморбидной патологии (сердечно-сосудистой и нефрологической), но и в качестве препаратов, воздействующих на патогенез основного заболевания.

Позитивное воздействие ингибирования АТ на течение РА, накопленное в экспериментальных моделях, побудило исследователей применить данную группу препаратов в реальной клинической практике с целью уточнения их влияния на активность РА. Действительно, увеличение экспрессии АТР1 в синовиальной оболочке пациентов с РА уже было описано ранее [45, 46]. Было высказано предположение, что локально образованный АТ II действует на АТР синовиальной оболочки и вызывает ее гиперплазию. Y. Kawakami и соавт. [47] обнаружили экспрессию АТР1 и АТР2 в суставных хондроцитах у пациентов с РА и показали, что ИЛ1 способен ее регулировать. Повышенная активность АПФ была продемонстрирована в моноцитах крови, ревматоидных узелках и синовиальной оболочке пациентов с РА [48–51]. Увеличение уровня АПФ в тканях пациентов с артритом, а также способность ингибиторов АПФ снижать содержание NF- κ B и воспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ1 β , свидетельству-

ют о том, что терапия тканеспецифическими ингибиторами АПФ может быть полезна при артрите [52]. M.F. Martin и соавт. [53] отмечали положительный клинический эффект каптоприла в небольшом открытом исследовании с участием 15 пациентов с активным РА, которые наблюдались в течение 48 нед. У 10 из них отмечалось улучшение всех клинических симптомов, включая уменьшение числа болезненных и припухших суставов, а также достоверное снижение уровня СРБ на 24-й и 48-й неделях. Однако клинический эффект каптоприла связывали с наличием в его составе тилоловой группы, которая была аналогична таковой у иммунодепрессанта пенициллина, а не с ингибированием АПФ. В открытом исследовании при использовании нетилолового ингибитора АПФ пентоприла клинического улучшения у пациентов с РА не наблюдалось, хотя уровень СРБ значительно снижался в течение 16 нед [54]. Однако отсутствие значимых различий в этой работе могло быть обусловлено слишком маленькой выборкой больных. В небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании 11 пациентов принимали ингибиторы АПФ (рамиприл 10 мг/сут в течение 8 нед) в дополнение к текущему противовоспалительному лечению РА. Были показаны заметное улучшение эндотелиальной функции и уменьшение концентрации ФНО α и растворимого CD40 в плазме. Рамиприл не влиял на уровни других параметров воспаления, таких как СРБ, ИЛ1, ИЛ6, миелопероксидазы и СОЭ [55].

В настоящее время проведено мало исследований, посвященных изучению противовоспалительной активности блокаторов АТР. Тем не менее было обнаружено, что терапия антагонистом АТР1 лозартаном ассоциируется со значительным снижением таких ключевых показателей воспалительной активности, как СОЭ и СРБ, у пациентов с РА [56]. Функциональная связь между СРБ и АТ II была продемонстрирована ранее. Кроме того, *in vitro* лозартан обеспечивал дозозависимое подавление продукции ФНО α в воспаленной синовию у пациентов с РА [46].

Действие РАС оказалось более сложным, чем считалось первоначально. В связи с этим недавняя идентификация новых компонентов РАС, в том числе АТ 1–7, АТ 1–9 и аламандина, открыла новые возможности лечения не только сердечно-сосудистых, но и целого ряда других заболеваний, патогенетически не связанных с функционированием сердечно-сосудистой системы. АТ 1–7 может также представлять собой потенциальную терапевтическую мишень для воздействия на патогенез РА и других воспалительных заболеваний суставов. В проведенных экспериментах использовали две модели артрита: в первом случае он был индуцирован у мышей, во втором — у крыс. Введение этим животным непептидного аналога АТ 1–7 (AVE099) привело к уменьшению воспалительных изменений по данным гистологического исследования синовиальной оболочки коленного сустава. На фоне лечения отмечалось также снижение накопления нейтрофилов и выработки провоспалительных цитокинов [57].

Как описывалось ранее, РА является хроническим заболеванием, поражающим различные системы органов, включая почки [58]. Почечная патология при РА может быть вызвана как самой болезнью, так и лекарственными средствами, используемыми при ее лечении [59]. Так, препараты золота и пенициллина, применявшиеся в прошлом, вызывают вторичную мембранную нефропатию (МН) [60]. Болезнь почек при РА обычно протекает бес-

симптомно и обнаруживается только при проведении лабораторного обследования. РА может поражать все компоненты почки, включая клубочек, канальцы, интерстиций и кровеносные сосуды. Основными вариантами поражения почек при РА являются гломерулонефрит (ГН), амилоидоз и тубулоинтерстициальный нефрит (ТН). МН и ТН обычно обусловлены побочным действием препаратов, но могут быть и проявлением самой болезни. M. Nakano и соавт. [61] выявили МН у 49 из 158 (31%), а A. Yoshida и соавт. [62] — у 16 из 31 пациента с РА (51,6%). Патогенез МН является сложным. По-видимому, РА может предрасполагать к развитию МН, а отдельные лекарственные препараты способны индуцировать ее возникновение. Наиболее распространенными факторами риска развития вторичного амилоидоза являются продолжительность РА и активность воспалительного процесса. Наличие других сопутствующих заболеваний, таких как гипертонзия и атеросклероз, также влияет на течение и прогноз заболевания почек. По результатам проведенных E. Pathan и V. Joshi аутопсий, доля пациентов с почечной недостаточностью варьировала от 9 до 27% [63]. M. Laakso и соавт. [64] наблюдали 500 мужчин и 500 женщин с РА в течение 10 лет. За время наблюдения 31 пациент умер от амилоидоза, а 42 человека — от других почечных заболеваний, включая хроническую почечную недостаточность и почечные инфекции.

На сегодняшний день уже имеются данные о возможном участии РАС в развитии воспалительных процессов в различных органах, включая печень [65], почки [66] и мозг [67–69], а также в патогенезе бронхиальной астмы [70] и болевого синдрома воспалительного характера [71, 72]. Все эти процессы ассоциированы с функционированием тканевого звена РАС, представленного в органах-мишенях и, по сути, являющегося системой регуляции, которая обеспечивает тоническое медленное действие на структуры и функции органов. Именно тканевое звено РАС ответственно за развитие органных поражений. Так, хроническая активация тканевой РАС в почках сопровождается дисфункцией эндотелия капилляров клубочков и нарушением проницаемости их стенки, уменьшением площади фильтрационной поверхности, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации и развитием ХБП [73, 74]. Блокаторы АТР и АТ 1–7 также были предложены в качестве препаратов, препятствующих развитию воспаления. АТ II является истинным цитокином, который регулирует клеточный рост, воспаление и фиброз в почках. Его воздействие способствует развитию воспаления в почках либо самостоятельно, либо в сочетании с окислительным стрессом [75]. Результаты отдельных экспериментов показали, что лозартан предотвратил прогрессирование воспаления почек за счет снижения активности АТ II [76, 77]. АТ II способствует тубулоинтерстициальному воспалению и фиброзу. Этот эффект опосредуется повышенной экспрессией гена *TGF- β 1* и его белка в канальцах и клубочках [78, 79]. Кроме того, АТ II является одним из ключевых медиаторов гипертонической и диабетической нефропатии. Он оказывает повреждающее действие на почки, вызывая появление в клубочках моноцитов и макрофагов, усиление воспалительного ответа в клетках проксимальных трубочек и их дальнейшее фибрирование [75, 80]. Вероятно, это связано с увеличением активности АПФ и, в свою очередь, с образованием АТ II [81]. Недавно V.K. Gounder и соавт.

[82] сообщили о противовоспалительном эффекте омлесартана за счет ингибирования рецепторов АТР 1. В настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о том, что блокаторы АТР защищают почку от гломерулосклероза за счет снижения локального уровня АТ II [83]. Например, у мышей с дефицитом генов блокаторов АТР чаще развивался гломерулосклероз и быстрее — повреждение почек [84]. Кроме того, введение АТ 1–7 ослабляло развитие гломерулонефрита в эксперименте за счет снижения продуцирования провоспалительных медиаторов [85].

Клинический эффект блокады РАС может быть связан с воздействием на сердечно-сосудистую систему, а также воспалительные и иммунные механизмы. Блокаторы АТР и ингибиторы АПФ продемонстрировали снижение заболеваемости и смертности пациентов с гипертензией, ишемической болезнью сердца и почечной недостаточностью [86]. РА ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ, а гипертензия является одним из основных модифицируемых факторов риска ССЗ и с высокой частотой встречается у пациентов с РА [87]. Хотя конкретных прямых доказательств вклада гипертензии в прогрессирование РА нет, можно предположить, что раннее выявление и активное лечение последней у паци-

ентов с РА должны стать частью комплексной терапии этого заболевания. Использование блокаторов АТР и ингибиторов АПФ может обеспечивать двойной терапевтический эффект: органопротективный и противовоспалительный. Хотя они не могут заменить традиционные базисные противовоспалительные препараты, доказанный противовоспалительный и мощный антипролиферативный потенциал позволяет рассматривать их как ангиотропные препараты первого ряда у пациентов с РА. Целесообразность их назначения больным РА без сопутствующих артериальной гипертензии и/или нефропатии требует дальнейшего изучения, как в эксперименте, так и в реальной клинической практике.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with RA: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690-7. doi: 10.1002/art.24092
- Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007
- Вайсман ДШ, Сорочкая ВН, Никитина ЕС. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):616-20 [Vaysman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from musculoskeletal diseases as underlying and multiple causes in the residents of the Tula Region. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):616-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-616-20
- Шутов АМ, Серов ВА. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? Клиническая нефрология. 2010;2(1):44-8 [Shutov AM, Serov VA. Cardiorenal continuum or cardiorenal syndrome? *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2010;2(1):44-8 (In Russ.)].
- Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: targets for ophthalmological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:439-65. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610
- Lautner RQ, Vilella DC, Fraga-Silva RA, et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res*. 2013 Apr 12;112(8):1104-11. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
- Vilella DC, Passos-Silva DG, Santos RA. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014 Mar; 23(2):130-4. doi: 10.1097/01.mnh.0000441052.44406.92
- Etelvino GM, Peluso AA, Santos RA. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Jun;16(6):433. doi: 10.1007/s11906-014-0433-0
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121:S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014
- Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2268-74. doi: 10.1002/art.23650
- Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. This article is protected by copyright. All rights reserved. *Gastroenterology*. 2000;118:1149-56. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70368-4
- Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest*. 1999;104:1693-701. doi: 10.1172/JCI17451
- Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:367-74. doi: 10.1016/j.tips.2008.05.003
- Dagenais NJ, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for antiinflammatory actions. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1213-29. doi: 10.1592/phco.2005.25.9.1213
- Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT2 receptor — a matter of love and hate. *Peptides*. 2005;26:1401-9. doi: 10.1016/j.peptides.2005.03.010
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International Union of Pharmacology: XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415-72.
- Widdop R, Jones E, Hannan R, Gaspari T. Angiotensin AT2 receptors: cardiovascular hope or hype? *Br J Pharmacol*. 2003;140:809-24. doi: 10.1038/sj.bjp.0705448
- Williams B, Baker AQ, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1995;25:913-7. doi: 10.1161/01.HYP.25.5.913
- Alvarez A, Cerda-Nicolas M, Naim Abu Nabah Y, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood*. 2004;104:402-8. doi: 10.1182/blood-2003-08-2974

22. Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, et al. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT(2) receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation*. 2000;102:2118-23. doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2118
23. Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, et al. Angiotensin II amplifies macrophage-driven atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2143-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000145607.03879.e0
24. Han C, Liu J, Liu X, Li M. Angiotensin II induces C-reactive protein expression Accepted through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic cells. *Atherosclerosis*. 2010;212:206-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020
25. Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory actions of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis. *Peptides*. 2013 Aug;46:53-63. doi: 10.1016/j.peptides.2013.05.012
26. Refaat R, Salama M, Abdel Meguid E, et al. Evaluation of the effect of losartan and methotrexate combined therapy in adjuvant-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1-3):421-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.024
27. Wang D, Hu S, Zhu J, et al. Angiotensin II type 2 receptor correlates with therapeutic effects of losartan in rats with adjuvant-induced arthritis. *J Cell Mol Med*. 2013 Dec;17(12):1577-87. doi: 10.1111/jcmm.12128
28. Agha AM, Mansour M. Effects of captopril on interleukin-6, leukotriene B(4), and oxidative stress markers in serum and inflammatory exudate of arthritic rats: evidence of anti-inflammatory activity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000 Oct 15;168(2):123-30. doi: 10.1006/taap.2000.8985
29. Caspritz G, Alpermann HG, Schleyerbach R. Influence of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on several models of acute inflammation and the adjuvant arthritis in the rat. *Arzneimittelforschung*. 1986 Nov;36(11):1605-8.
30. Dalbeth N, Edwards J, Fairchild S, et al. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jan;44(1):24-31. doi: 10.1093/rheumatology/keh398
31. Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, Yamamoto K. Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1920-8. doi: 10.1002/art.21040
32. Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1319-28. doi: 10.1002/art.27384
33. Марченко ЖС, Лукина ГВ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2005;43(1):57-60 [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-558
34. Clavel G, Boissier MC. Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis. *Future Rheumatol*. 2008;3(2):153-9. doi: 10.2217/17460816.3.2.153
35. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol*. 2009 Jun;90(3):249-61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x
36. Vreju F, Ciurea M, Rosu A, et al. Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):637-43.
37. Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):523-7. doi: 10.1007/s00296-011-2210-6
38. Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):10-9. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.033
39. Rueda B, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, et al. Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2005 Aug;66(8):864-8. doi: 10.1016/j.humimm.2005.05.004
40. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
41. Yoo SA, Kwok SK, Kim WU. Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: prospects for therapeutic intervention. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:129873. doi: 10.1155/2008/129873
42. Napoleone E, Cutrone A, Cugino D, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system downregulates tissue factor and vascular endothelial growth factor in human breast carcinoma cells. *Thromb Res*. 2012 Jun;129(6):736-42. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.047
43. Kim S, Toyokawa H, Yamao J, et al. Antitumor effect of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan for orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014 Aug;43(6):886-90. doi: 10.1097/MPA.0000000000000125
44. Park YA, Choi CH, Do IG, et al. Dual targeting of angiotensin receptors (AGTR1 and AGTR2) in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):108-17. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.031
45. Walsh DA, Suzuki T, Knock GA, et al. AT1 receptor characteristics of angiotensin analogue binding in human synovium. *Br J Pharmacol*. 1994 Jun;112(2):435-42. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13091.x
46. Price A, Lockhart JC, Ferrell WR, et al. Angiotensin II type 1 receptor as a novel therapeutic target in rheumatoid arthritis: in vivo analyses in rodent models of arthritis and ex vivo analyses in human inflammatory synovitis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):441-7. doi: 10.1002/art.22335
47. Kawakami Y, Matsuo K, Murata M, et al. Expression of angiotensin II receptor-1 in human articular chondrocytes. *Arthritis*. 2012;2012:648537. doi: 10.1155/2012/648537
48. Goto M, Fujisawa M, Yamada A, et al. Spontaneous release of angiotensin converting enzyme and interleukin 1 beta from peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis under a serum free condition. *Ann Rheum Dis*. 1990 Mar;49(3):172-6. doi: 10.1136/ard.49.3.172
49. Goto M, Sasano M, Fuzisawa M, et al. Constitutive production of angiotensin converting enzyme from rheumatoid nodule cells under serum free conditions. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jun;51(6):741-2. doi: 10.1136/ard.51.6.741
50. Veale D, Yanni G, Bresnihan B, FitzGerald O. Production of angiotensin converting enzyme by rheumatoid synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):476-80. doi: 10.1136/ard.51.4.476
51. Walsh DA, Catravas J, Wharton J. Angiotensin converting enzyme in human synovium: increased stromal [(125)I]351A binding in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):125-31. doi: 10.1136/ard.59.2.125
52. Fukuzawa M, Satoh J, Sagara M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo. *Immunopharmacology*. 1997 Apr;36(1):49-55. doi: 10.1016/S0162-3109(96)00160-9
53. Martin MF, Surrall KE, McKenna F, et al. Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis? *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1325-8. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91821-X
54. Bird HA, Le Gallez P, Dixon JS, et al. A clinical and biochemical assessment of a nonthiol ACE inhibitor (pentopril; CGS-13945) in active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):603-8.
55. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008 Apr 29;117(17):2262-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734384

56. Perry ME, Chee MM, Ferrell WR, et al. Angiotensin receptor blockers reduce erythrocyte sedimentation rate levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1646-7. doi: 10.1136/ard.2007.082917
57. Da Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Anti-inflammatory effects of the activation of the angiotensin-(1-7) receptor, MAS, in experimental models of arthritis. *J Immunol*. 2010 Nov 1;185(9):5569-76. doi: 10.4049/jimmunol.1000314
58. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06075-5
59. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:57-68. doi: 10.1016/0049-0172(90)90095-W
60. Ramirez G, Lambert R, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron*. 1981;28:124-6. doi: 10.1159/000182132
61. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998;50:154-60.
62. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, et al. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1991;31:14-21.
63. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. *J Assoc Physicians Ind*. 2004;52:488-94.
64. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:663-7. doi: 10.1136/ard.45.8.663
65. Santos SH, Andrade JM, Fernandes LR, et al. Oral angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NFκB in rats fed with high-fat diet. *Peptides*. 2013 Aug;46:47-52. doi: 10.1016/j.peptides.2013.05.010
66. Mori J, Patel VB, Ramprasad T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation and lipotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Apr 15;306(8):812-21. doi: 10.1152/ajprenal.00655.2013
67. Benicky J, Sanchez-Lemus E, Honda M, et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Mar;36(4):857-70. doi: 10.1038/npp.2010.225
68. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Nov;123(10):567-90. doi: 10.1042/CS20120078
69. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens*. 2015 Mar;28(3):289-99. doi: 10.1093/ajh/hpu197
70. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-κB-dependent pathways. *Br J Pharmacol*. 2012 Jul;166(6):1964-76. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01905.x
71. Costa AC, Romero TR, Pacheco DF, et al. Participation of AT1 and Mas receptors in the modulation of inflammatory pain. *Peptides*. 2014 Nov;61:17-22. doi: 10.1016/j.peptides.2014.08.010
72. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet*. 2014 May 10;383(9929):1637-47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62337-5
73. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007 Oct;13(8 Suppl B):9-20. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9
74. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006 Jul;86(3):747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005
75. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):159-66. doi: 10.1097/01.mnh.0000203190.34643.d4
76. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005 Dec 10;366(9502):2026-33. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2
77. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48(1):8-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.04.077
78. Wolf G. Link between angiotensin II and TGF-beta in the kidney. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(2-3):174-80. doi: 10.1159/000057367
79. Yoo KH, Thornhill BA, Wolstenholme JT, Chevalier RL. Tissue-specific regulation of growth factors and clusterin by angiotensin II. *Am J Hypertens*. 1998 Jun;11(6 Pt 1):715-22. doi: 10.1016/S0895-7061(98)00018-1
80. Wolak T, Kim H, Ren Y, et al. Osteopontin modulates angiotensin II-induced inflammation, oxidative stress, and fibrosis of the kidney. *Kidney Int*. 2009 Jul;76(1):32-43. doi: 10.1038/ki.2009.90
81. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(11):1914-9. doi: 10.1038/sj.ki.5001846
82. Gounder VK, Arumugam S, Arozal W, et al. Olmesartan protects against oxidative stress possibly through the Nrf2 signaling pathway and inhibits inflammation in daunorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Int Immunopharmacol*. 2014 Feb;18(2):282-9. doi: 10.1016/j.intimp.2013.11.018
83. Batlle D, Wysocki J, Soler MJ, Ranganath K. Angiotensin-converting enzyme 2: enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):520-8. doi: 10.1038/ki.2011.381
84. Wong DW, Oudit GY, Reich H, et al. Loss of Angiotensin-Converting Enzyme-2 (Ace2) Accelerates Diabetic Kidney Injury. *Am J Pathol*. 2007 Aug;171(2):438-51. doi: 10.2353/ajpath.2007.060977
85. Zhang J, Noble NA, Border WA, Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Mar;298(3):F579-88. doi: 10.1152/ajprenal.00548.2009
86. Montecucco F, Mach F. Statins, ACE inhibitors and ARBs in cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;23(3):389-400. doi: 10.1016/j.beem.2008.12.003
87. Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, et al. Arterial hypertension assessed 'out-of-office' in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated 'white coat' phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 2;15(5):R142. doi: 10.1186/ar4324

Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой

Чикина М.Н.

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

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

Контакты: Мария Николаевна Чикина;
Maria.sorokvasha@yandex.ru

Contact: Maria Chikina;
Maria.sorokvasha@yandex.ru

Поступила 11.10.18



Чикина М.Н. –
м.н.с. лаборатории
микрористаллических артритов
(научный руководитель –
к.м.н. М.С. Елисеев)

В течение первых месяцев после инициации уратснижающей терапии у больных подагрой риск развития обострения артрита существенно возрастает, зачастую приводя к отказу больных от данного лечения. Основным способом избежать этого риска является превентивное назначение колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов. Подобная профилактика приступов артрита оговорена в последних версиях многих национальных и международных рекомендаций, тем не менее на практике данная тактика используется редко. В обзоре представлены наиболее значимые исследования, посвященные данной проблеме.

Ключевые слова: подагра; профилактика; уратснижающая терапия.

Для ссылки: Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760-766.

PREVENTION OF ARTHRITIS ATTACKS IN THE USE OF URATE-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH GOUT Chikina M.N.

During the first months after initiation of urate-lowering therapy in patients with gout, the risk of exacerbating arthritis substantially increases, frequently causing them to refuse this treatment. The main way to avoid this risk is the preventive administration of colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or glucocorticoids. This prevention of arthritis attacks is stipulated in the latest versions of many national and international guidelines; nevertheless, this tactic is rarely used in practice. The review presents the most significant studies on this problem.

Keywords: gout; prevention; urate-lowering therapy.

For reference: Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):760-766 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766

Подагра – хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание из группы микрористаллических артритов, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1–3].

В лечении подагры можно условно выделить 4 компонента: первый – применение немедикаментозных методов, включая назначение диеты с ограничением потребления

продуктов с высоким содержанием пуринов, снижение массы тела, коррекцию артериального давления, а также нормализацию углеводного и липидного обменов. Второй – купирование острого приступа артрита. Для этой цели используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК). Третий – назначение уратснижающей терапии, направленной на предотвращение приступов подагрического артрита и формирования тофусов. Четвертый – профилактика приступов артрита в первые 3–6 мес уратснижающей терапии

[4]. Наименее изученным является именно последний, четвертый компонент лечения, направленный на снижение риска развития приступа острого артрита в течение первых недель и месяцев после начала уратснижающей терапии в результате быстрых изменений сывороточного уровня мочевой кислоты (МК).

Известно, что частота приступов артрита нарастает при назначении любых (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказ, бензбромарон) препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, независимо от их механизма действия [5, 6]. Наиболее перспективным методом снижения риска обострения артрита у больных подагрой является назначение профилактической противовоспалительной терапии НПВП, колхицином или ГК.

Необходимость такой терапии утверждается и современными рекомендациями [7–9]. Так, экспертный комитет по подагре Европейской антиревматической лиги (EULAR) считает, что для профилактики суставных атак в течение первых месяцев уратснижающей терапии следу-

ет использовать колхицин в низких дозах или НПВП (в минимальной эффективной дозе, при необходимости в сочетании с гастропротективной терапией) [8]. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), при наличии противопоказаний к применению НПВП и колхицина возможно назначение низких доз ГК [9]. Профилактика проводится в течение 6 мес от начала уратснижающей терапии и позволяет не только минимизировать риск обострения артрита, но и уменьшить вероятность самостоятельной отмены большими уратснижающих препаратов.

Тем не менее доказательная база, на которой основаны данные рекомендации, невелика, а сравнительные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) для отдельных препаратов не проводились.

Наиболее значимые исследования по применению профилактической противовоспалительной терапии при назначении уратснижающих препаратов представлены в таблице.

Эффективность профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающей терапии у больных подагрой

Источник	Тип исследования	Препарат	Длительность наблюдения	Число пациентов	Результаты
H. Paulus и соавт., 1974 [10]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Колхицин 0,5 мг 3 раза в сутки	6 мес	38	Больные, получавшие колхицин, испытывали в среднем 0,19 приступа подагры в месяц, в то время как у пациентов, принимавших пробенецид и плацебо, частота составила в среднем 0,48 приступа в месяц
G. Borstad и соавт., 2004 [5]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки	6 мес	43	Колхицин обеспечивал гораздо более низкую частоту острых приступов артрита, чем плацебо (0,52 и 2,91 в месяц, $p=0,008$), и меньшую интенсивность боли по ВАШ во время приступа (3,64 и 5,08 см соответственно, $p=0,018$)
H. Karimzadeh и соавт., 2006 [11]	Рандомизированное без плацебо-контроля	Колхицин 1 мг в сутки	1 год	229	На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что оптимальная продолжительность приема колхицина для профилактики приступов артрита составляет 7–9 мес от начала уратснижающей терапии
R. Wortmann и соавт., 2010 [12]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Колхицин 0,6 мг в сутки <i>или</i> напроксен 250 мг 2 раза в сутки	6 мес	4101	В группах, где пациенты получали колхицин или НПВП, было зарегистрировано снижение частоты приступов артрита в течение всего времени приема независимо от выбора препарата. Через 8 нед после отмены профилактической терапии отмечалось почти трехкратное увеличение частоты приступов артрита независимо от того, какой из препаратов использовался в качестве профилактики
Y. Jinqian и соавт., 2018 [13]	Сравнительное ретроспективное плацебо-контролируемое	Колхицин $0,53 \pm 0,15$ мг в сутки <i>или</i> преднизолон $7,55 \pm 1,3$ мг в сутки	6 мес	273	Острые приступы артрита наблюдались чаще при использовании ГК. Однако интенсивность боли во время приступа артрита была больше у пациентов, получавших колхицин
N. Schlesinger и соавт., 2011 [14]	Двойное слепое рандомизированное активно контролируемое	Канакинумаб 10, 25, 50, 90, 150 мг однократно <i>или</i> триамцинолон ацетонид 40 мг, однократно	8 нед	200	На фоне лечения канакинумабом отмечалось более выраженное уменьшение боли и большее время до развития острого артрита, чем при введении ТА
N. Schlesinger и соавт., 2012 [15]	Двойное слепое рандомизированное многоцентровое контролируемое	Канакинумаб 150 мг однократно <i>или</i> триамцинолон ацетонид 40 мг однократно	24 нед	465	Снижение риска острых приступов подагрического артрита на 66% через 12 нед. Снижение среднего числа новых острых приступов подагрического артрита на 63% через 12 нед
D. Solomon и соавт., 2018 [16]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Канакинумаб 50, 150 или 300 мг 1 раз в 3 мес	3,7 года	10061	Ежеквартальное введение канакинумаба позволило значительно уменьшить риск развития артрита независимо от уровня МК

Колхицин

Наиболее хорошо изученным препаратом, используемым для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии, является колхицин, алкалоид безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*) [17].

Механизмы, посредством которых колхицин оказывает свое противовоспалительное действие, многочисленны. Возможно, наиболее ценным из них является влияние на молекулу тубулина, что обуславливает его цитотоксическое и противовоспалительное действие благодаря ингибированию хемотаксиса и адгезии нейтрофилов, а также подавлению синтеза супероксидных анионов этими клетками [17].

Современные данные предполагают возможность прямого противовоспалительного действия колхицина, связанного с ингибцией стимулированной интерлейкином 1 (ИЛ1) адгезии нейтрофилов. Недавно было показано, что колхицин подавляет активацию каспазы 1, ферментативного компонента нуклеотид-связывающего рецептора олигомеризационного домена (NOD-подобного рецептора) пирин 3 (NLRP3), который регулирует превращение про-ИЛ1 β в активный ИЛ1 β .

Первым плацебоконтролируемым исследованием, показавшим эффективность колхицина как средства для профилактики приступов артрита, была работа Н.Е. Paulus и соавт. [10]. Они наблюдали 51 больного подагрой, с типичными приступами острого артрита и содержанием МК >7,5 мг/дл. Пациенты были рандомизированы на две группы: в первой назначался пробенецид 500 мг и колхицин по 0,5 мг 3 раза в день, во второй – пробенецид 500 мг и плацебо 3 раза в день. В анализ были включены 38 больных, у которых отмечалось достоверное снижение уровня МК в сыворотке крови. Во время исследования пациенты сообщали о развитии острых приступов артрита, они были классифицированы как легкие, умеренные или тяжелые; в анализ были включены только те, которые были интерпретированы как умеренные или тяжелые. В результате за время наблюдения больные, получавшие пробенецид и колхицин, испытывали в среднем 0,19 приступа подагры в месяц, в то время как у пациентов, принимавших пробенецид и плацебо, их частота составила в среднем 0,48 в месяц.

В 2004 г. G.C. Vorstad и соавт. [5] провели первое исследование для оценки эффективности низких доз колхицина при инициации уратснижающей терапии. Включено 43 пациента с достоверным диагнозом подагры, которым был назначен аллопуринол. Для профилактики приступов артрита пациенты получали, в зависимости от рандомизации, колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки или плацебо. Обе группы были схожи по базовым характеристикам и дозам аллопуринола, необходимым для достижения целевого уровня МК. Период наблюдения составил 6 мес. Пациенты, получавшие колхицин, гораздо реже отмечали появление острых приступов артрита, чем те, кто принимал плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 в месяц соответственно; $p=0,008$), в случае же развития приступа интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне лечения колхицином была меньшей, чем в контроле (в среднем 3,64 и 5,08 см в месяц соответственно; $p=0,018$). Была отмечена хорошая переносимость препарата, однако при использовании колхицина частота развития диареи была выше, чем у пациентов, принимающих плацебо (38,0 и 4,5% соответственно), снижение дозы колхицина

до 0,6 мг 1 раз в сутки эти различия почти полностью нивелировалось.

Н. Karimzadeh и соавт. [11] оценивали оптимальную продолжительность профилактической терапии колхицином у больных подагрой: 229 пациентов, получающих аллопуринол и колхицин по 1 мг в сутки, были рандомизированы на три группы: первая получала колхицин в течение 3–6 мес, вторая – 7–9 мес и третья – 10–12 мес. После 1 года наблюдения 54% пациентов первой, 27,5% пациентов второй и 23% пациентов третьей группы перенесли по крайней мере один приступ. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что оптимальная продолжительность профилактического приема колхицина составляет 7–9 мес. Однако это исследование имело ряд ограничений: оно не было плацебоконтролируемым, больные сообщали не о количестве обострений артрита, а только о промежутке времени до наступления обострения. Кроме того, авторы не сообщают, на основании каких критериев был установлен диагноз подагры. Еще одним важным ограничением данного исследования, как и многих других, следует признать отсутствие четкого определения обострения артрита для самостоятельной оценки пациентом. Недавно были опубликованы результаты многоцентровой работы, в которой проведено сравнение нескольких простых способов самооценки, которые, как предполагается, могут уменьшить вероятность ошибки результатов исследований [18].

Доказано, что биодоступность колхицина у пожилых и молодых людей одинакова. Однако объем распределения колхицина может снижаться, что приводит к более высокой концентрации в плазме и значительно большему риску токсичности. Для противодействия этому эффекту некоторые эксперты рекомендуют уменьшить дозу колхицина в 2 раза у пациентов старше 70 лет [19].

Критики длительного приема колхицина для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии обсуждают вопрос безопасности такой тактики. Дозы колхицина от 0,5 до 0,8 мг/кг являются высокотоксичными, а дозы >0,8 мг/кг обычно смертельны; чтобы снизить риск необратимой передозировки при болюсном введении, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США отозвало разрешение для применения колхицина внутривенно [20]. Острая передозировка обычно проявляется в виде желудочно-кишечных симптомов в течение 24 ч после приема внутрь, полиорганной недостаточности (почечная недостаточность, недостаточность кровообращения, разрушение костного мозга, мышечная слабость, рабдомиолиз и дыхательная недостаточность) в течение 7 дней и, наконец, завершается либо разрешением симптомов, либо нарастанием дисфункции органов и смертью [21–24].

Хроническая передозировка может возникать, когда ежедневные дозы колхицина не корректируются при почечной недостаточности или совместном приеме некоторых лекарственных препаратов; колхициновая нейромииопатия и цитопения – классические проявления передозировки хронического типа [21].

Колхицин преимущественно связывает три белка: тубулин, цитохром P3A4 (CYP3A4) и P-гликопротеин [25].

CYP3A4 содержится в гепатоцитах и энтероцитах и метаболизирует колхицин до 2,3-диметилколхицина. P-гликопротеин, содержащийся в энтероцитах, гепатоци-

тах, ренальных и других клетках ограничивает желудочно-кишечную абсорбцию колхицина. Вместе с почечной экскрецией эти системы определяют общий уровень колхицина в сыворотке крови. Индивидуальное содержание СУР3А4 и Р-гликопротеина обуславливает отсутствие адекватного ответа на колхицин у некоторых пациентов, что может быть связано с чрезмерной экспрессией одного или обоих этих белков [26]. СУР3А4 и Р-гликопротеин также отвечают за взаимодействие колхицина и других лекарственных веществ. Из-за взаимодействий СУР3А4 колхицин может оказывать повреждающее действие при одновременном приеме с кларитромицином, флуоксетином, пароксетином и другими ингибиторами протеаз, которые метаболизируются при помощи этого фермента [27].

Несколько описаний клинических случаев и один обзор показывают, что комбинация колхицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые также взаимодействуют с СУР3А4, может иногда увеличивать риск острой миопатии.

Л. Kuritzky и соавт. [28] обсуждают целесообразность и безопасность профилактического приема противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии, указывая на большое количество неблагоприятных реакций (НР) на фоне такого лечения. Обсуждается возможность выбора пациентом постоянного приема препарата в течение в среднем 6 мес или же купирования обострений по мере их возникновения. Также авторами сделан вывод о более безопасном длительном приеме именно колхицина по сравнению с НПВП. Было отмечено, что миопатия и рабдомиолиз чаще регистрируются при назначении высоких доз и при совместном применении не только с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но и с фибратами, верапамилом, дилтиаземом, циклоспорином и др., что предполагает серьезный контроль при их совместном использовании.

Р. Kuncil и соавт. [21] представили описание 12 новых случаев характерных синдромов миопатии и нейропатии на фоне приема колхицина у пациентов с подагрой. Миопатия обычно проявляется в виде проксимальной слабости и всегда сопровождается повышением сывороточного уровня креатинкиназы, причем оба проявления сохраняются не менее 3–4 нед после прекращения терапии. Сопутствующая аксональная полинейропатия обычно бывает умеренно выраженной, но медленно разрешается после отмены колхицина. Электромиография проксимальных мышц обычно выявляет миопатию, которая характеризуется аномальной спонтанной активностью. Из-за этих особенностей индуцированная колхицином миопатия часто неправильно диагностируется: либо как вероятный полимиозит, либо как уремическая нейропатия. Миопатия, обусловленная колхицином, характеризуется накоплением лизосом и аутофагических вакуолей, не связанных с некрозом или с мягкой денервацией в дистальных мышцах. Морфологические изменения мышц указывают на то, что патогенез связан с нарушением микротрубовидной цитоскелетной сети, которая взаимодействует с лизосомами. Правильный диагноз может спасти пациентов с этим расстройством от некорректной терапии. Миотоксичность чаще всего возникает у людей в возрасте 50–70 лет, принимающих колхицин в дозе 1,2 мг в сутки. Таким образом, назначение длительного курса терапии колхицином у лиц старше 50 лет должно производиться с максимальной осторожностью.

Переносимость колхицина дозозависима, и назначение препарата для профилактики артрита по 0,6 мг 1 или 2 раза в день, как правило, лучше переносится, чем более высокие дозы, используемые ранее для лечения острого приступа подагрического артрита (1,2 мг при остром приступе, затем по 0,6 мг каждый час) [29]. Самые частые НР, связанные с приемом колхицина, наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Это тошнота и диарея, которая возникает у 5–10% пациентов даже при использовании низких доз [30]. Гастротоксичность зависит от дозы и может уменьшаться при ее снижении.

Среди других НР, связанных с токсичностью колхицина, следует выделить нейропатию [28], цитопению (тромбо-, лейко-, панцитопения, апластическая анемия) [31] и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [32].

К счастью, вероятность развития тяжелых НР невелика, тем не менее при длительном приеме препарата необходимы динамические исследования клинического анализа крови, уровня креатинфосфокиназы, трансаминаз, что особенно важно у пожилых пациентов, особенно при совместном приеме нескольких вышеуказанных препаратов.

Помимо возможности предотвращать развитие обострений при инициации и титровании дозы уратснижающих препаратов, обсуждается благоприятное воздействие колхицина на сердечно-сосудистую систему [33].

Так, в ретроспективном перекрестном исследовании D.V. Crittenden и соавт. [34] изучили влияние колхицина на уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с подагрой. Первичным исходом было выявление ИМ, вторичными – смертность от всех причин и уровень С-реактивного белка (СРБ). Всего было включено 1288 больных подагрой. Группы пациентов, получающих (n=576) и не получающих колхицин (n=712), были сопоставимы по демографическим критериям и сывороточным уровням уратов. Распространенность ИМ составила 1,2% в группе получающих и 2,6% в группе не получающих колхицин (p=0,03).

В следующем исследовании было доказано что прием колхицина по 0,5 мг ежедневно в дополнение к терапии статинами и другими препаратами, применяемыми для вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, привел к сокращению случаев развития острого коронарного синдрома, остановки сердца и развития ишемических инсультов (отношение рисков 0,33; 95% доверительный интервал 0,18–0,59; p<0,001) [35].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Наряду с колхицином в качестве препаратов «первой линии» для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой используют НПВП. Как и в случае колхицина, применение их при подагре имеет многовековую историю. Предшественниками современных НПВП являются растительные продукты, содержащие салициловую кислоту, такие как кора ивы, таволга, сушеная малина и др. [36–38].

Работ, которые позволяли бы определить оптимальную дозировку или продолжительность применения НПВП для профилактики обострения подагрического артрита, пока нет [39].

В рамках исследования III фазы по сравнению эффективности ингибиторов ксантиноксидазы аллопурино-

ла и фебуксостата была выполнена оценка влияния низких доз колхицина (0,6 мг в сутки однократно) и напроксена (250 мг 2 раза в сутки) на частоту обострений артрита в первые недели уратснижающей терапии. Выбор конкретного препарата для профилактики острого приступа осуществлялся непосредственно врачом. В 79,6% случаев был выбран колхицин в дозе 0,6 мг в сутки, в 15,2% – НПВП (напроксен 250 мг 2 раза в сутки), остальные 5,1% пациентов не получали профилактического лечения. В группах, где назначался колхицин или НПВП, было зарегистрировано снижение частоты приступов артрита в течение всего времени их применения независимо от выбора препарата. Интересно, что при использовании любого из них через 8 нед после отмены профилактической терапии частота приступов артрита увеличивалась в 3 раза и была выше исходной на протяжении нескольких месяцев приема обоих ингибиторов ксантиноксидазы. Частота НР при назначении колхицина (55,1%) была выше, чем при использовании напроксена (44,3%; $p < 0,001$), однако колхицин применяли чаще (выбор препарата осуществлялся исследователем, без проведения рандомизации), а в случае снижения клиренса креатинина < 50 мл/мин напроксен не назначался [12].

Ограничение длительного использования НПВП связано, во-первых, с увеличением частоты НПВП-ассоциированных НР со стороны желудочно-кишечного тракта [40], а во-вторых, с потребностью значительной части пациентов с подагрой в приеме препаратов ацетилсалициловой кислоты. Например, по данным исследования, посвященного анализу факторов риска подагры в разных возрастных группах, 22 из 88 больных (25%) принимали салицилаты уже на момент дебюта подагры (средний возраст пациентов на этот момент был меньше 53 лет) [41].

Кроме того, НПВП должны с осторожностью применяться при сниженной скорости клубочковой фильтрации. Длительное использование НПВП таким больным противопоказано, поскольку они могут приводить к развитию острой и хронической почечной недостаточности, нефротического синдрома, интерстициального нефрита, папиллярного некроза, а также снижению выведения калия и натрия [42, 43].

В 2010 г. было проведено сравнительное исследование эффективности уратснижающей терапии аллопуринолом и фебуксостатом. В период с февраля по декабрь 2010 г. 516 из 679 пациентов были случайным образом (1:1:1) назначены фебуксостат 40 либо 80 мг/сут или аллопуринол 300 мг/сут. В качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 нед, использовался колхицин по 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. В результате число пациентов, нуждающихся в лечении острых приступов подагры с 9-й по 28-ю неделю было крайне невелико: 4,07% (7 из 172) при использовании фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 5,23% (9 из 172) при его назначении по 40 мг/сут и 9,3% (16 из 172) в группе аллопуринола. Кроме значительного уменьшения числа обострений во всех группах, выявлена высокая приверженность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в среднем в 5% случаев), обычно из-за развития НР [44].

Прием НПВП также связан с увеличением риска сердечно-сосудистой патологии [45], что еще более затрудняет выбор конкретного препарата, поскольку каждый второй пациент с подагрой имеет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [46].

Глюкокортикоиды

В случае невозможности назначения и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики обострения артрита могут быть использованы низкие дозы ГК, однако данных об их длительном применении у больных подагрой мало [47].

Считается, что назначение преднизолона в низких дозах может быть эффективным и более безопасным, по сравнению с НПВП, для лечения острого приступа артрита у больных подагрой. Однако РКИ, направленных на изучение сравнительной эффективности ГК и НПВП, не проводилось [48].

Первым и на сегодняшний день единственным сравнительным исследованием эффективности колхицина и ГК при инициации уратснижающей терапии является работа Y. Jinquan и соавт. [13]. Они наблюдали 273 пациентов, которым был назначен фебуксостат для профилактики приступов артрита: 152 из них получали колхицин, 49 – преднизолон, остальные 72 пациента противовоспалительные препараты не принимали. Средняя суточная доза фебуксостата в этих группах составляла $41,97 \pm 10,74$; $40,82 \pm 9,09$ и $41,67 \pm 9,93$ мг/сут соответственно. Средняя доза колхицина составила $0,53 \pm 0,15$ мг/сут, длительность приема – $6,13 \pm 1,14$ мес. Средняя доза преднизолона – $7,55 \pm 1,30$ мг/сут, продолжительность приема – $6,20 \pm 1,36$ мес. Целевой уровень МК (< 360 мкмоль/л) был достигнут в каждой группе. Серьезных НР не наблюдалось. Острые приступы артрита наблюдались в общей сложности 271 раз: 46 (21,7%) в группе колхицина, 47 (44,9%) в группе ГК и 178 (91,7%) в контрольной группе. При этом интенсивность боли во время обострения артрита была ниже у пациентов, получавших ГК.

Канакинумаб

Среди возможных методов профилактики может обсуждаться применение ингибиторов ИЛ1, по крайней мере препаратов с длительным периодом полувыведения, в частности канакинумаба. При подагре он назначается исключительно для купирования приступа артрита, резистентного к любой другой противовоспалительной терапии, или в случае невозможности ее проведения. Однако стойкий противовоспалительный эффект препарата, который оказывает более мощное терапевтическое воздействие, чем колхицин и ГК, позволяет инициировать уратснижающую терапию и проводить титрование дозы аллопуринола с минимальным риском развития приступов артрита [14, 49–51].

В рамках исследования II фазы продолжительностью 24 нед сравнивалась эффективность различных доз канакинумаба и колхицина у 432 больных подагрой [14]. Схемы терапии, определяемые при рандомизации включали подкожные инъекции 25, 50, 100, 200 или 300 мг канакинумаба в 1-й день или четыре инъекции с 4-недельным интервалом (50 мг в 1-й день и на 4-й неделе и 25 мг на 8-й и 12-й неделях) или ежедневный прием колхицина 0,5 мг/сут внутрь на протяжении 16 нед. Среднее число приступов артрита было меньшим для любых доз канакинумаба, и это различие было максимально при введении от 100 до 300 мг. При использовании канакинумаба в дозах ≥ 50 мг среднее число приступов было на 62–72% меньше, чем при назначении колхицина, а риск возникновения хотя бы одного приступа артрита – на 64–72% ниже.

В двух двойных слепых многоцентровых контролируемых 12-недельных исследованиях III фазы, проведенных по одному дизайну и объединенных для анализа (β -RELIEVED и β -RELIEVED II), сравнивалась эффективность применения канакинумаба по 150 мг и триамцинолона ацетонида 40 мг для профилактики приступов артрита [15]. Канакинумаб значительно снизил риск рецидива артрита и увеличил срок до наступления нового приступа артрита (на 63% через 12 нед и на 56% через 24 нед) по сравнению с триамцинолоном ацетонидом. Более того, время до нового приступа артрита для канакинумаба составило 168 дней, что превысило длительность исследования (24 нед).

D. Solomon и соавт. [16] сравнивали частоту развития приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с различной исходной концентрацией МК в сыворотке крови ($\leq 404,5$; $404,6-535,3$ и $\geq 535,4$ мкмоль/л). Для профилактики приступов использовался канакинумаб в различных дозировках (50; 150 и 300 мг), который вводился подкожно каждые 3 мес. Длительность наблюдения составила почти 4 года. Введение канакинумаба позволяло значительно снизить риск развития артрита независимо от уровня МК в сыворотке крови.

Заключение

Резюмируя, хотелось бы отметить, что пренебрежение рекомендациями по профилактике приступов артрита в течение первых месяцев уратснижающей терапии, не

смотря на четкие указания о ее необходимости, — одна из наиболее распространенных ошибок при лечении подагры [52]. Так, судя по результатам анализа базы данных 643 пациентов с подагрой, которым впервые назначался аллопуринол, только 26% из них было предписано профилактическое противовоспалительное лечение (16% получали НПВП и 10% — колхицин) [53]. При этом, помимо бремени боли и снижения трудоспособности, которые влечет за собой острый приступ подагрического артрита, именно отсутствие профилактической терапии может быть основной причиной отказа пациента от приема уратснижающих препаратов, низкой приверженности пациента лечению. В результате — развитие хронического артрита, формирование тофусов, деструкция суставов и костной ткани. Один из путей избежать этого — соблюдение рекомендаций по лечению подагры, неотъемлемой частью которого является профилактика обострений артрита при назначении уратснижающих препаратов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова ВГ, Насонова ВА. Современная дефиниция подагры. Клиническая геронтология. 2005;11(4):1-6 [Barskova VG, Nasonova VA. Modern Definition of Gout. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2005;11(4):1-6 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
3. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186-91. doi: 10.1097/BOR.000000000000028
4. Елисеев МС. Лечение подагры: что важно помнить, чтобы избежать ошибок. Доктор.Ру. 2013;2(80):63-9 [Eliseev MS. Treatment of gout: what is important to remember to avoid mistakes. *Doktor.Ru*. 2013;2(80):63-9 (In Russ.)].
5. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2429-32.
6. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(2):61-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f
7. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
9. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
10. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974;17:609-14. doi: 10.1002/art.1780170517
11. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci*. 2006;11:104-7.
12. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32(14):2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
13. Jinquan Y, Qian Q, Liuqin L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2):339-44. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467
14. Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011;1264(70):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063
15. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
16. Solomon D, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of Interleukin-1 Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-42. doi: 10.7326/M18-1167
17. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(6):411-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006
18. Gaffo AL, Singh JA, Dalbeth N, et al. Brief report: validation of a definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum*. 2018;70(3):462-7. doi: 10.1002/art.40381

19. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):351-4.
20. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(5):407-14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348
21. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med.* 1987;316(25):1562-8. doi: 10.1056/NEJM198706183162502
22. Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):51-4. doi: 10.1081/CLT-100100916
23. Aghabiklooei A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, et al. Acute colchicine overdose: report of three cases. *Reumatismo.* 2013;65(6):307-11. doi: 10.4081/reumatismo.2013.720
24. Yousuf Bhat Z, Reddy S, Pillai U, et al. Colchicine-Induced Myopathy in a Tacrolimus-Treated Renal Transplant Recipient: Case Report and Literature Review. *Am J Ther.* 2016 Mar-Apr;23(2):e614-6. doi: 10.1097/MJT.0000000000000044
25. Slobodnick A, Shah B, Michael H, et al. Colchicine: old and new. *Am J Med.* 2015 May;128(5):461-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.010
26. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006
27. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(1):19-29. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827d8790
28. Kuritzky L, Panchal R. Gout: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24(4):397-401. doi: 10.3109/15360288.2010.526689
29. Yang LP. Oral colchicine (Colcryst®) in the treatment and prophylaxis of gout: Profile report. *Drugs Aging.* 2010;27(10):855-7. doi: 10.2165/11206330-000000000-00000
30. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/1381612824666180123110042
31. Singh J, Yang S, Foster J. The risk of aplastic anemia and pancytopenia with colchicine: a retrospective study of integrated health system database. *Arthritis Rheum.* 2014;66(11):20.
32. Stanley MW, Taurog JD, Snover DC. Fatal colchicine toxicity: report of a case. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2(2):167-71.
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMr043430
34. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
35. Nidorf S, Eikelboom J, Budgeon C, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
36. Vane J. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol.* 2000;51(4 Pt 1):573-86.
37. Hebbes C, Lambert D. Non-opioid analgesics. *Anaesth Intens Care Med.* 2011;12(2):69-72. doi: 10.1016/j.mpaic.2010.10.022
38. Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain.* 1997;1:33-40. doi: 10.1016/S1366-0071(97)80033-2
39. Doghramji PP. Managing your patient with gout: A review of treatment options. *Postgrad Med.* 2011;123(3):56-71. doi: 10.3810/pgm.2011.05.2284
40. Pham K, Hirschberg R. Global safety of coxibs and NSAIDs. *Curr Top Med Chem.* 2005;5(5):465-73. doi: 10.2174/1568026054201640
41. Елисеева МЕ, Елисеев МС, Цурко ВВ. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные). *Доктор.Ру.* 2011;7(66):42-4 [Eliseeva ME, Eliseev MS, Tsurko VV. Risk factors for gout in the elderly and senile age (preliminary data). *Doktor.Ru.* 2011;7(66):42-4 (In Russ.)].
42. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1487-96.
43. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(1):60-5 [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):60-5 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-60-65
44. Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jul;17(6):679-86. doi: 10.1111/1756-185X.12266
45. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:70-86. doi: 10.1136/bmj.c7086
46. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. *Ожирение и метаболизм.* 2006;3(8):40-4 [Barskova VG, I'inykh EV, Eliseev MS, et al. Cardiovascular risk in patients with gout. *Ozhirenie i Metabolizm.* 2006;3(8):40-4 (In Russ.)].
47. Janssens HJ, Lucassen PL, van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr;16(2):CD005521. doi: 10.1002/14651858.CD005521.pub2
48. Yu J, Lu H, Zhou J, et al. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology.* 2018 Jun;26(3):717-23. doi: 10.1007/s10787-018-0442-8
49. Schlesinger N, De Meulemeester MD, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R53. doi: 10.1186/ar3297
50. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология.* 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin 1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
51. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):99-101 [Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):99-101 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
52. Singh JA, Hodges JS, Asch SM. Opportunities for improving medication use and monitoring in gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1265-70. doi: 10.1136/ard.2008.092619
53. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, et al. Riloncept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2013;7(52):1285-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket114

Болезнь Бехчета: поражение кишечника

Голоева Р.Г., Алекберова З.С.

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

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

Контакты: Регина Георгиевна Голоева;
regina_goloeva@mail.ru

Contact: Regina Goloeva;
regina_goloeva@mail.ru

Поступила 06.06.18

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризуется рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, сосудов и других органов. При ББ именно органная патология определяет тяжесть и прогноз болезни. Наиболее сложным и наименее изученным вариантом таких изменений является поражение кишечника. Его верификация при ББ затруднена многообразием клинических проявлений, их схожестью с воспалительными заболеваниями кишечника, отсутствием достаточно информативных лабораторных тестов, патогномоничных эндоскопических и гистологических признаков. Поражение кишечника при ББ (ПКББ) способно привести к серьезным осложнениям (массивное кровотечение, перфорация кишки и образование свища), что может не только существенно снизить качество жизни пациента, но и стать причиной летального исхода. Лечение ПКББ не стандартизовано, в основном носит эмпирический характер и проводится курсами. Цель терапии состоит в том, чтобы добиться клинической ремиссии, заживления язв кишечника, уменьшить частоту рецидивов и предотвратить хирургическое вмешательство. Кумулятивная частота хирургических вмешательств следующая: 20% из них выполняется за первый год, 27–33% — в течение 5 лет и 31–46% — в течение 10 лет после постановки диагноза ПКББ. Одной из проблем хирургического лечения пациентов с ПКББ является риск рецидива заболевания, нередко требующий повторной операции. Так, 2- и 5-летние показатели рецидивов после операции составили 29,2 и 47,2% соответственно. Факторами плохого прогноза являются молодой возраст (<40 лет), высокая активность заболевания на момент установления диагноза, обнаружение при колоноскопии «кратерообразных» или глубоких язв, высокий уровень С-реактивного белка и лапаротомия в анамнезе.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; язвы кишечника; перфорация подвздошной кишки; колонскопия; капсульная колоноскопия; ультразвуковое исследование кишечника.

Для ссылки: Голоева РГ, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: поражение кишечника. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):767-776.

BEHCET'S DISEASE: INTESTINAL DAMAGE Goloeva R.G., Alekberova Z.S.

Behcet's disease (BD) is a systemic vasculitis of an unknown etiology characterized by repeated oral and genital ulcerations and involvement of the eyes, joints, blood vessels, and other organs. In BD, it is the organ pathology that determines the severity and prognosis of the disease. The most difficult and least studied version of such changes is intestinal damage. Its verification in BD is complicated by a variety of clinical manifestations, their similarity with inflammatory bowel diseases, the lack of sufficiently informative laboratory tests, and pathognomonic endoscopic and histological signs. Intestinal BD (IBD) can result in serious complications (severe bleeding, intestinal perforation, and fistula formation), which may not only considerably reduce the quality of life of the patient, but also cause his death. Treatment for IBD is not standardized; it is mainly empirical and is performed as cycles. The goal of its therapy is to achieve clinical remission, to heal intestinal ulcers, to reduce recurrence rates, and to prevent surgery. The cumulative frequency of surgical interventions is as follows: 20% of them are performed in the first year, 27–33% within 5 years, and 31–46% within 10 years after IBD diagnosis. One of the problems in the surgical treatment of patients with IBD is the risk of a recurrence that often requires repeat surgery. Thus, 2- and 5-year postoperative recurrence rates were 29.2 and 47.2%, respectively. The poor prognostic factors are young age (<40 years), high disease activity at the time of diagnosis, detection of crateriform or deep ulcers at colonoscopy, high C-reactive protein level, and history of laparotomy.

Keywords: Behcet's disease; intestinal ulcers; ileal perforation; colonoscopy; capsule colonoscopy; intestinal ultrasound examination.

For reference: Goloeva RG, Alekberova ZS. Behcet's disease: intestinal damage. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):767-776 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-767-776

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризуется рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), сосудов и других органов [1].

Болезнь носит имя турецкого дерматолога, профессора Hulusi Behcet, который первым в 1937 г. объединил три симптома в единый комплекс, представленный гипопионом (обусловленным воспалением радужной оболочки глаза), рецидивирующим афтозным стоматитом и язвами в области гениталий [2].

В 2013 г. при пересмотре номенклатуры васкулитов ББ была классифицирована как

васкулит, при котором поражаются сосуды любого типа и калибра [3].

Органная патология при ББ (поражение ЦНС, крупных сосудов, ЖКТ и глаз) определяет тяжесть и прогноз болезни. Среди всех вариантов органной патологии при ББ наиболее сложной и наименее изученной проблемой является поражение ЖКТ.

Верификация поражения кишечника при ББ (ПКББ) затруднена многообразием клинических проявлений, их схожестью с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), отсутствием достаточно информативных лабораторных тестов, патогномоничных эндоскопических и гистологических признаков.

Анализ публикаций, касающихся желудочно-кишечных проявлений ББ, из системы PubMed и российских научных журналов показал, что большинство из них представлены в виде описания случаев и обзоров литературы. Имеются лишь единичные ретроспективные и проспективные исследования. В отечественной литературе найдено описание трех клинических наблюдений больных ББ, имевших патологию кишечника, из них у одной – в сочетании с поражением пищевода [4–6].

Эпидемиология

Заболевание наиболее распространено в странах, которые располагаются вдоль исторического Великого шелкового пути, простирающегося от Восточной Азии до Средиземноморья. Реже ББ встречается в Северной и Южной Америке и в Северной Европе. Эпидемиологические исследования демонстрируют наибольшую распространенность болезни в Турции (80–370 на 100 тыс. населения), Иране и Ираке (70 на 100 тыс.), Китае (14 на 100 тыс.), Японии (11,9 на 100 тыс.). В Европе средняя встречаемость заболевания – 2,5 случая на 100 тыс. населения [1]. В России эпидемиологические исследования не проводились, однако известно, что чаще всего ББ встречается среди этнических жителей Северного Кавказа (дагестанцев, чеченцев, осетин и др.) и выходцев из Закавказья (армян, азербайджанцев) [7].

Частота поражения ЖКТ при ББ широко варьирует в зависимости от региона проживания и этнической принадлежности больных: 1–2% – в странах Средиземноморского бассейна и Турции, 5–20% – в Европе, 30% – в Японии, Корею и США. В России она составляет 25% [7, 8].

Такой разброс частоты ПКББ можно объяснить использованием авторами различных диагностических методов: эндоскопических, рентгенологических или только клинических данных, представляемых разными специалистами – гастроэнтерологами, ревматологами, дерматологами, окулистами. Уровень информированности о патологии ЖКТ при ББ на Дальнем Востоке выше, чем в других регионах мира. Кишечная симптоматика нашла отражение в японских критериях ББ (1974), в отличие от классификационных критериев ISBD (1990), где этот признак не упоминается [9, 10]. Не исключено, что расхождения полученных результатов зависят от подбора обследуемых групп, от сопоставимости клинических данных, методических подходов и других факторов.

Этиопатогенез

Географическая распространенность, генетические и внешнесредовые условия рассматриваются как факторы, играющие роль в развитии ББ. ББ находится «на перекрестке» между аутоиммунными и аутовоспалительными болезнями. Считается, что ББ развивается у генетически предрасположенного индивида в результате воздействия инфекционных агентов или экологических факторов [11].

Наиболее известный генетический фактор, ассоциируемый с ББ, – HLA-B51. Широко обсуждается его вклад в клиническую симптоматику и тяжесть ББ. Так, в ряде исследований приводятся данные об ассоциации HLA-B51 с органной патологией, включая поражение глаз, ЦНС, ЖКТ и сосудистые проявления [12–15]. Метаанализ показал, что наличие HLA-B51 снижает риск ПКББ (отношение шансов 0,70; 95% доверительный интервал 0,52–0,94; $p=0,02$) [16]. Возможно, большую роль в этом играют

сложности дифференциальной диагностики ПКББ с ВЗК, для которых не характерна связь с HLA-B51.

Многие вопросы, касающиеся этиопатогенеза ББ, остаются спорными.

Характерные для аутоиммунных заболеваний антинуклеарные антитела при ББ не выявлены, но в пользу аутоиммунной природы болезни свидетельствуют активация В-лимфоцитов и обнаружение аутоантител против поверхностных клеточных антигенов – антиэндотелиальных, антилимфоцитарных, антител против α -тропомиозина, α -энолазы, кинектина и белка теплового шока. Краеугольным камнем в патогенезе ББ считается нарушение гомеостаза Т-клеток, особенно увеличение числа Th1 и Th17 и снижение количества Т-регуляторных клеток. В пользу аутовоспалительной природы говорит повышение содержания белков острой фазы, активности нейтрофилов, периодические эпизоды ремиссии и обострения, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, 8, 12, 18, фактора некроза опухоли α – ФНО α – и интерферона γ) [1, 11, 17].

Выделяют два варианта морфологических изменений, связанных с ПКББ:

- 1) нейтрофильный флебит, который приводит к воспалению слизистой оболочки и образованию язв;
- 2) васкулит крупных сосудов (в частности, брыжеечных артерий), обуславливающий ишемию кишечника и инфаркт. Именно последним объясняется преимущественная локализация кишечного процесса при ББ в тощей и подвздошной кишке [18].

Диагностику ПКББ следует проводить по совокупности данных клинических, инструментальных методов обследования (эндоскопических, рентгенологических) и гистологических признаков в биоптатах кишечника.

Клиническая картина

Симптоматика язвенного поражения ЖКТ при ББ схожа с клиническими симптомами ВЗК, включает потерю аппетита, рвоту, боль в животе, метеоризм, запоры, диарею вплоть до кровотечения.

Учитывая, что симптомы со стороны ЖКТ достаточно широко распространены среди населения в целом, довольно трудно установить достоверную связь кишечных проявлений напрямую с ББ.

Желудочно-кишечная симптоматика при ББ присоединяется через 4–6 лет после возникновения афтозного стоматита [19, 20]; есть описания дебюта ББ с кишечной симптоматикой [21–23].

ПКББ может иметь хроническое течение или проявляется эпизодами рецидивов и ремиссий [1, 8, 19, 20].

Клиническая, эндоскопическая картина и частота ПКББ представлены в табл. 1 [1, 8, 18–20, 24–27].

Стриктуры, формирование абсцессов и перфорацию кишечника относят к редким осложнениям ББ. Они чаще возникают в терминальном отделе подвздошной кишки, илеоцекальной области и в восходящей ободочной кишке [19, 27].

Изучение гендерных различий при ББ показало, что у мужчин отмечаются более тяжелые варианты кишечных форм, как и другой органной патологии ББ, соотношение мужчин и женщин с ПКББ составляет 1:1 в Турции [8], 1,2–2,0:1 в Корее и Японии [15, 20].

Варианты язвенного процесса при ПКББ [8] показаны на рис. 1.

Таблица 1 Клиническая картина и частота желудочно-кишечных проявлений при ББ

Локализация, частота	Проявления	Данные ФГДС и колоноскопии
Пищевод (2–11%), в 50% случаев сочетается с поражением других отделов ЖКТ	Боль за грудиной, изжога, мелена	Находят одну или несколько язв, как правило, в средней или дистальной части пищевода. Описано варикозное расширение вен пищевода. При ББ могут иметь место моторные нарушения пищевода, к серьезным осложнениям относят перфорацию или стеноз пищевода
Желудок и двенадцатиперстная кишка (8–10%)	Диспепсия и боль в эпигастриальной области, диарея	Геморрагическая гастропатия, одна-две язвы, пилоростеноз, парез желудка
Кишечник (80–85%), илеоцекальный клапан (39%), терминальный илеит (50%), слепая кишка (14%), прямая кишка (1–3%)	Боли в животе, чередование запоров и диареи, вздутие, кровотечение	Единичные или множественные язвы, большие (>1 см), круглой/овальной формы, глубокие, располагающиеся чаще в илеоцекальной области

Примечание. ФГДС – фиброгастродуоденоскопия.

Инструментальные методы диагностики

Наиболее важным методом диагностики и оценки тяжести и прогноза ПКББ является колоноскопия.

В 1965 г. были созданы фиброколоноскопы с изгибающимся и управляемым концом, благодаря чему можно стало эффективно исследовать толстый кишечник. Через год была создана новая модель колоноскопа, которая позволяет не только осматривать обследуемый орган, но и фиксировать изображение на фотографиях. Кроме того, во время проведения процедуры можно получить материал для гистологического исследования [24].

Эндоскопическая картина определяет тактику лечения ПКББ. Так, известно, что «кратерообразные» язвы рефрактерны к терапии, часто требуют хирургического вмешательства и чаще (по сравнению с афтозными и «географическими» язвами) рецидивируют. Н. Lee и соавт. [24] показали, что пациенты с двумя и большим числом «кратерообразных» язв имели более высокую активность ББ.

Цель терапии при ПКББ – заживление язв в кишечнике. Эндоскопическая картина является основным критерием эффективности терапии. Наличие активных язв связано с повышенным риском рецидива заболевания даже в состоянии клинической ремиссии, что определяет роль слизистой оболочки как терапевтической мишени в лечении ПКББ. Кроме того, колоноскопия является «золотым стандартом» в диагностике послеоперационных рецидивов и прогнозировании клинических исходов ПКББ. Недавно была разработана эндоскопическая система прогнозирования клинических рецидивов после операции у пациентов с ПКББ – наличие множественных язв размером >20 мм является предиктором клинического рецидива после операции [27].

Эндоскопическая картина классического ПКББ представлена глубокими большими (>1 см) язвами, круглой/овальной формы, которые локализуются в илеоцекальной области.

Ученые из Кореи обнаружили патологические изменения в подвздошной кишке (терминальный отдел), на илеоцекальном клапане и в слепой кишке у 96% из 94 больных ББ. Одиночные язвы имелись у 67%, множественные – у 27%; у 77% форма язв была круглой либо овальной; полисегментарное или тотальное поражение толстого кишечника встречалось редко (6%) [25].

Ученые из Турции провели колоноскопию 50 больным ББ, из них только трое пациентов отметили легкие диспепсические явления, остальные 47 не имели жалоб со стороны ЖКТ. В 9 случаях выявлены язвы в илеоцекальной области и в одном – в сигмовидной кишке. Эти пациенты не получали нестероидные противовоспалительные препа-

раты, трое из них принимали колхицин. Всем 50 была выполнена биопсия подвздошной кишки. При микроскопическом исследовании биоптатов пациентов с язвами подвздошной кишки у трех из 9 диагностировали васкулит, у двоих – хронический илеит, по одному больному имели активный илеит, неспецифический илеит, эозинофильный илеит, амебиаз. У пациента с язвами сигмовидной кишки был выявлен хронический колит. Только 39% пациентов имели нормальную гистологическую картину. Авторы считают, что воспаление подвздошной кишки развивается в большинстве случаев даже при отсутствии макроскопических изменений [28].

Колоноскопия имеет ограничения из-за стоимости, неудобства и инвазивности.

Капсульная колоноскопия

Появление в 2000 г. нового малоинвазивного метода для оценки состояния слизистой оболочки ЖКТ – капсульной эндоскопии (КЭ) – расширило возможности диагностики патологии кишечника при ББ. Главным компонентом этого метода является миниатюрная одноразовая эндоскопическая видеокапсула размером 2,0×0,5 см, которая после ее проглатывания самостоятельно продвигается по ЖКТ. Радиосигнал передается на специальное записыва-

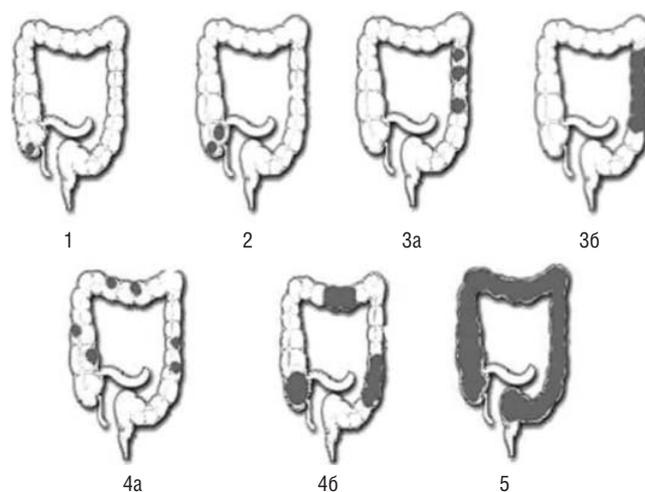


Рис. 1. Локализация язвенного процесса в кишечнике [8].

1 – фокальное поражение (единичные язвы); 2 – фокальное поражение (множественные язвы); 3а – сегментарное поражение (множественные язвы), 3б – сегментарное диффузное поражение; 4 – полисегментарное поражение: а – множественные язвы, б – диффузное поражение; 5 – тотальное поражение кишечника

вающее устройство, которое пациент носит на пояс в течение 8–12 ч. После завершения процедуры капсульный эндоскоп естественным путем выходит из организма человека, а ресивер с накопленной информацией передается врачу. С помощью специального программного обеспечения врач оценивает снимки и ставит диагноз [29, 30]. Этот метод не позволяет провести биопсию и имеет высокую стоимость.

Результаты КЭ 16 пациентов с ранней (до 2 лет) ББ, с различными жалобами со стороны ЖКТ изучили ученые из Японии. У 11 (68,7%) пациентов обнаружено поражение тонкого кишечника (эрозии и язвы): в 37,5% случаев – в проксимальном, в 25% – в среднем и в 50% – в дистальном отделе. Множественные язвы выявлены у 36,4% пациентов, преобладали афтозные и продольные язвы, не было ни одной линейной или овальной язвы. Авторы не обнаружили корреляции между уровнем С-реактивного белка (СРБ), антигенами HLA и индексом активности ББ [31].

В работе другой группы ученых представлены данные КЭ 19 больных с ПКББ и 19 здоровых добровольцев. Из 19 пациентов с ПКББ 94,7% имели участки гиперемии, 78,9% – эрозии и 47,4% – язвы (в контрольной группе – соответственно 15,8; 10,5% и 0). Эрозии у больных с ПКББ были распределены одинаково в проксимальной, средней и дистальной частях тонкой кишки. Только у 15,8% больных язвы локализовались в проксимальном отделе тонкой кишки, что не соответствует данным литературы, согласно которым при ПКББ в этой области располагаются 80% язв. У 26% пациентов выявлено поражение только среднего или дистального отдела тонкой кишки. При этом поражение толстого кишечника или илеоцекального отдела всегда сопровождалось вовлечением дистального и среднего отделов тонкого кишечника. Авторы предполагают, что илеоцекальный отдел и толстая кишка вовлекаются на более позднем этапе болезни [32].

S. Hamdulay и соавт. [30] обследовали 11 пациентов с достоверной ББ, с разными жалобами со стороны ЖКТ. Всем больным проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ФГДС, колоноскопия, компьютерная томография (КТ), КЭ, а 5 пациентам – рентгенологическое исследование с барием. При ФГДС эрозия в двенадцатиперстной кишке обнаружена у одного пациента, при колоноскопии у одного пациента выявлена язва в терминальном отделе подвздошной кишки и еще у одного – сигмоидит и язвы в прямой кишке. Показатели УЗИ брюшной полости и КТ были нормальными у всех пациентов. При рентгенологическом контрастном исследовании с использованием бария также не отмечалось патологии. У 10 из 11 пациентов при КЭ выявлены кишечные язвы разной локализации размером от 0,5 см. У пяти пациентов язвы обнаружены по всей длине подвздошной кишки, у двух – только в проксимальном отделе, у других больных язвы были в проксимальной и дистальной частях подвздошной кишки. У двух пациентов в желудке и двенадцатиперстной кишке обнаружены мелкие эрозии, которые не диагностировались при ФГДС. У одного пациента с тяжелой желудочно-кишечной симптоматикой язвы в подвздошной кишке выявлены только при КЭ. Ему был назначен инфликсимаб. На фоне этой терапии через 3 мес был достигнут хороший эффект, а через год при повторной КЭ язв не обнаружено.

Диагностика ПКББ порой сопряжена со значительными трудностями, поэтому продолжается поиск новых методов для решения этой крайне важной и сложной проблемы. В отечественной и зарубежной литературе появляются сообщения об использовании УЗИ, включая трансабдоминальное УЗИ и ультразвуковую ирригоскопию, для диагностики ВЗК и ПКББ. Чувствительность и специфичность данного метода сопоставимы с соответствующими показателями рентгенологических и эндоскопических методов при ВЗК [33–36]. УЗИ с использованием доплерографии в энергетическом режиме может применяться как для диагностики локализации воспалительного процесса в толстой и тонкой кишке, так и для оценки активности воспаления не только при ВЗК, но и при ПКББ наряду с эндоскопическим и рентгенологическим методами. При этом можно учитывать не только наличие патологической васкуляризации и толщину кишечной стенки, но и ее структуру [33]. В отличие от эндоскопического и рентгенологического методов диагностики, количество процедур УЗИ не ограничивается, поскольку они безопасны для пациента.

Для диагностики ПКББ могут использоваться несколько рентгенологических методик: энтерография (рентгенография с барием), которая позволяет оценить пищевод, желудок, тонкую кишку; ирригоскопия – для исследования толстого кишечника и КТ – для выявления изменений во всех отделах кишечника.

Для диагностики поражения тонкого кишечника используется контрастирование сульфатом бария. После его приема пациенту каждые полчаса делаются рентгеновские снимки, пока барий не пройдет весь тонкий кишечник. Метод позволяет выявить деструктивные изменения в слизистой оболочке. При поражении тонкого кишечника у больных ББ визуализируются единичные или множественные дискретные язвы и утолщение окружающей слизистой оболочки. Считается, что эти язвы аналогичны тем, которые находят при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [37, 38].

Ирригоскопия – рентгенологическое исследование толстой кишки после введения рентгеноконтрастного препарата. Бариевую смесь вводят с помощью клизмы, после чего выполняют серию рентгеновских снимков. Ирригоскопия позволяет рассмотреть особенности строения и рельефа толстой кишки на всем ее протяжении. В отличие от колоноскопии, при ирригоскопии изменения в складках кишечника не остаются незамеченными. Различают два вида ирригоскопии: простое контрастирование – введение раствора сульфата бария и двойное контрастирование – введение бария в сочетании с воздухом. Заметим, что ирригоскопия – процедура безболезненная и нетравматичная. Кроме того, следует отметить, что лучевая нагрузка при этом исследовании значительно меньше, чем при КТ [37–39].

Ученые из Кореи приводят ретроспективный анализ 20 пациентов с ПКББ, которым было выполнено двойное контрастирование с барием. У всех выявлены язвы диаметром до 2,7 см, овоидной или «географической» формы, у 15 пациентов – единичные, у 5 – множественные. Из 6 резецированных образцов в трех обнаружены язвы с вовлечением подслизистого слоя, в одном – мышечного и в двух – серозного с тенденцией к трансмуральному воспалению. Афтозные язвы были у трех пациентов. Перфорации и свищи не обнаружены. У всех 20 пациентов язвы локализова-

лись в илеоцекальной области, а у 7 — еще и в восходящей толстой кишке. Поражение слизистой оболочки у 19 пациентов привело к сужению слепой кишки, у 19 — к расширению илеоцекального клапана и у 12 — к утолщению складок в подвздошной кишке [40] (табл. 2).

М. Iida и соавт. [37] с помощью иригоскопии обнаружили язвы в подвздошной кишке у 5 из 7 обследуемых с достоверной ББ.

В последние годы в диагностике ПКББ используется магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет лучше определить протяженность и тяжесть воспалительных изменений в кишечнике [40].

При КТ и МРТ визуализируются утолщение кишечной стенки, абсцессы и перфорации [40].

Индекс активности поражения кишечника при болезни Бехчета

Корейские ученые разработали инструмент определения активности ПК при ББ — **DAIBD (Disease Activity Index for intestinal Behcet's Disease)**, который включает 8 показателей: общее самочувствие, лихорадку, внекишечные проявления, боль в животе, абдоминальные массы, выявляющиеся при пальпации, болезненность брюшной полости при пальпации, кишечные осложнения и количество дефекаций с жидким стулом (табл. 3, 4); результат варьирует от 0 до 325 [41].

Использование диагностических критериев и индекса активности заболевания может способствовать повышению качества диагностики и медицинской помощи пациентам с ПКББ.

Дальнейшая международная валидация этих критериев необходима для выявления биомаркеров, специфичных для ПКББ, которые могут быть использованы в диагностике, оценке активности заболевания и прогнозирования клинического исхода.

Гистологическая диагностика

В резецированных материалах кишечника выявляют окклюзию артерий и вен малого калибра, которую определяют как нейтрофильную инфильтрацию стенки сосуда. Вены задействованы чаще, чем артерии, а нейтрофильное воспаление влияет как на внутрисосудистое, так и на периваскулярное пространство. Продолжительность и тяжесть поражения сосуда определяют клинические проявления. Острая трансмуральная ишемия может вызвать инфаркт кишечника и перфорацию, тогда как хроническая ишемия может привести к стриктурам [18].

Результаты микроскопического исследования указывают на васкулит мелких и средних сосудов и лимфоцитарную инфильтрацию в периваскулярном пространстве. Однако не во всех биоптатах обнаруживается васкулит. Так, по данным турецких исследователей [8], он выявлен лишь в 7%, формирование тромбов без васкулита — в 9%, искажение крипт — в 23% препаратов.

Лабораторная диагностика

Патогномоничные тесты для диагностики ББ отсутствуют. Из лабораторных маркеров при ББ, и особенно ПКББ, имеют значение только СОЭ и уровень СРБ. Замечено, что последний коррелирует с активностью ПКББ; кумулятивная частота рецидивов и повторных операций была выше у больных с высоким уровнем СРБ [1, 18–20].

Таблица 2 Рентгенологическая диагностика при ПКББ [40]

Локализация	Патология
Пищевод	Эрозии пищевода, афтозные или перфорационные язвы, эзофагит, варикоз
Тонкий кишечник	Единичные или множественные язвы с нормальной окружающей слизистой оболочкой
Илеоцекальный отдел и толстый кишечник	Глубоко проникающие язвы, множественные малые или большие язвы, воспалительное утолщение стенок кишки, свищи, воспалительные полипы
Хирургические анастомозы	Единичные глубокие язвы или множественные афтозные язвы, свищи, воспалительные полипы

Таблица 3 Индекс активности ПКББ [41]

Показатель	Баллы
Общее самочувствие за последнюю неделю:	
прекрасное	0
хорошее	10
плохое	20
очень плохое	30
ужасное	40
Лихорадка:	
<38 °С	0
≥38 °С	10
Внекишечные проявления	5 баллов за проявление*
Боли в животе на прошлой неделе:	
нет	0
легкие	20
умеренные	40
выраженные	80
Абдоминальные массы при пальпации:	
нет	0
ощутимая масса	10
Болезненность при пальпации брюшной полости:	
нет	0
умеренная	10
выраженная	20
Желудочно-кишечные осложнения	10 баллов за каждый тип осложнения**
Число дефекаций с жидким стулом за последнюю неделю:	
0	0
1–7	10
8–21	20
22–35	30
≥36	40

Примечания. * — 5 баллов для каждого проявления ББ: язвы в полости рта, язвы гениталий, поражение глаз, поражение кожи, артрит/артралгии; 15 баллов для каждого из проявлений: сосудистые нарушения ББ, поражение ЦНС; ** — например, свищ, перфорация, абсцесс или кишечная непроходимость.

Таблица 4 Определение активности ПКББ с помощью индекса

Активность	Баллы
Ремиссия	≥19
Низкая активность	20–39
Умеренная активность	40–74
Высокая активность	≥75

Продолжается поиск лабораторных тестов для выявления ПКББ. Фекальный кальпротектин (ФК), маркер воспаления кишечника, показал высокие чувствительность (93%) и специфичность (96%) при ВЗК. Кальпротектин, являясь белком активной фазы цитолиза нейтрофилов, высвобождается из нейтрофилов и тканевых макрофагов во время их активации или гибели и свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса в кишечнике [42].

ФК был исследован турецкими учеными у 30 больных ББ, не предъявляющих жалоб со стороны ЖКТ, и здоровых лиц соответствующего пола и возраста. ФК был достоверно выше у больных ББ. Всем 30 больным произведена колоноскопия, и у пяти выявлены язвы подвздошной кишки, у одного – признаки илеита. Больные ББ были разделены на группы с поражением кишечника и без него; установлено, что содержание ФК было достоверно выше у первых. Кроме того, концентрация ФК коррелировала с уровнем СРБ и СОЭ [43].

Еще в одном исследовании содержание ФК также было достоверно выше у больных ББ, чем в здоровом контроле, но никак не коррелировало с активностью ББ [44].

ФК может исследоваться при подозрении на ПКББ; преимуществами данного теста являются неинвазивность, простота выполнения и низкая стоимость.

Дифференциальная диагностика

Симптоматика ПКББ сходна с проявлениями других заболеваний кишечника, в частности, кишечных инфекций, туберкулеза, неспецифического язвенного колита и болезни Крона, поэтому детальное обследование имеет большое значение.

Учитывая сложность диагностики ПКББ, группа авторов из Японии предложила найти консенсус, используя модификацию метода Delphi [45]. Пациент должен иметь подтвержденную ББ согласно критериям ISBD [46] и поражение кишечника. Однако не все больные с кишечными симптомами ББ удовлетворяют критериям ББ, поскольку полная картина клинических симптомов ББ формируется в течение ряда лет, а поражение кишечника не имеет четкой локализации и специфических морфоло-

гических признаков. Авторы предложили четыре варианта диагноза ПКББ – определенное, вероятное, возможное и недиагностическое (рис. 2). При использовании этого алгоритма первые три категории имели чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения соответственно 98,6; 83; 86,1 и 98,2%.

Диагностические ошибки при болях в животе у больных ББ нередки, чаще всего фигурирует аппендицит. По данным J. Kashara и соавт. [47], у 20% больных ББ может наблюдаться клиническая картина аппендицита, что в ряде случаев приводило к оперативному вмешательству.

Боли в животе при ББ могут быть результатом периаппендикулярного абсцесса в 10% случаев и перитонита также в 10% [1].

Туберкулез кишечника часто трудно отличить от ПКББ из-за схожей клинической и эндоскопической картины и одинаковой частоты его распространения в географических регионах. По данным ряда авторов [24, 48], при туберкулезном поражении кишечника наблюдается следующая эндоскопическая картина: вовлекается <4 сегментов кишечника, зияет илеоцекальный клапан, язвы поперечные, рубцы или псевдополипы, в биоптатах выявляются микобактерии туберкулеза. Поражение легких выявляется у 32% больных туберкулезом кишечника [49].

Много общих черт у КПББ и болезни Крона (БК). БК – это гранулематозное воспаление пищеварительного тракта с преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки, образованием свищей и внекишечными проявлениями (артрит, поражение глаз, кожи и др.). Оба заболевания имеют неспецифические желудочно-кишечные симптомы, схожие внекишечные проявления и рецидивирующее течение [1].

Ряд авторов описывают сочетание БК и ББ [50, 51], однако при достоверном диагнозе ББ наличие кишечной симптоматики рассматривается в рамках патологии ЖКТ при ББ.

Проявления БК и ББ в какой-то степени пересекаются, рассматривать их следует как два различных заболевания.



Рис. 2. Алгоритм диагностики ПКББ [46]

Подробно вопрос дифференциальной диагностики между этими двумя заболеваниями освещают авторы из Южной Кореи [52] (табл. 5).

Сравнение ПКББ и БК представлено в табл. 6 [18].

Другим заболеванием, с которым следует проводить дифференциальную диагностику, является язвенный колит — хроническое заболевание воспалительной природы, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями прямой и ободочной кишки. Общими с ББ симптомами являются артрит, поражение глаз, флебит. При язвенном колите чаще возникает двусторонний увеит, обычно передний, он ассоциируется с HLA-B27-антигеном [1]. Интересно описание случая учеными из Китая, где у пациентки с язвенным колитом, который подтвержден по данным колоноскопии и гистологического исследования, через 2 года после прекращения терапии развилась клиническая картина ББ: стоматит, язвы гениталий, язвенно-некротический васкулит кожи и поражение кишечника. При колоноскопии у больной выявлены две глубокие овальные язвы в илеоцекальной области (что характерно для ПКББ) и множественные микроабсцессы от поперечной ободочной до прямой кишки (что больше характерно для язвенного колита). Пациентке был поставлен диагноз ПКББ в сочетании с язвенным колитом. Назначен метотрексат 20 мг/нед, 5-аминосалицилат (5-АСА) 3 г/сут и метипред по 60 мг/сут, с постепенным снижением дозы до полной отмены. Через 4 мес при контрольной колоноскопии отмечено полное заживление слизистой оболочки кишечника, другие симптомы болезни не рецидивировали [53].

Представленные выше данные не только демонстрируют диагностические сложности у больных ББ с поражением ЖКТ, но и свидетельствуют о тяжести этого проявления, а дифференциальная диагностика с ВЗК остается проблемой для врачей.

Лечение

ПКББ может привести к серьезным осложнениям (массивное кровотечение, перфорация кишки и образование свища) и существенно снизить качество жизни пациента, а нередко — стать причиной летального исхода. Лечение ПКББ не стандартизировано, оно подбирается эмпирически и проводится курсами. Цель терапии состоит в том, чтобы добиться клинической ремиссии, заживления язв кишечника, уменьшить частоту рецидивов и предотвратить хирургическое вмешательство. Больные с более тяжелым течением КПББ, с частыми обострениями заболевания нуждаются в постоянном приеме глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов, у них может возникать необходимость хирургического вмешательства, значительная

Таблица 5 Дифференциальная диагностика ББ и БК [52]

Признак	ББ	БК
Распространенность	0,64 на 100 тыс. населения (Великобритания), 10 на 100 тыс. населения (Япония, Ближний Восток)	1–3 на 100 тыс.
Отношение мужчины : женщины	1,2:1 (Иран), 0,6:1 (Корея)	Чаще у женщин
Возраст начала, годы	20–30	15–35
Маркеры	HLA-B51	HLA-B27, HLA-B5, HLA-DR2
<i>Локализация поражения</i>		
Общие симптомы	–	Лихорадка
Ротовая полость	Рецидивирующие язвы	Язвы от ротовой полости до ануса
Гениталии	Язвы	Нет
Кожа	Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, васкулит, положительный тест патергии	Узловатая эритема, гангренозная пиодермия (у 15%)
Глаза	Увеит, иридоциклит	Эписклерит, ирит (у 5%)
Суставы	Артрит (неэрозивный, асимметричный, олигоартрит); синовит	Артрит
Сердце	Миокардит, дилатация коронарных артерий	–
Легкие	Интерстициальная пневмония	–
Печень	–	Гепатит
Почки	Депозиты в гломерулах	–
Нервная система	Менингоэнцефалит	Эпилепсия, нейропатия
Сосудистая система	Аневризмы, окклюзии артерий, тромбозы	Тромбозы
Кишечник	Язвы	Язвы, фистулы, трещины, перихолангит
Патогистология	Васкулиты. Изъязвление	Хроническое воспаление, гранулемы

Таблица 6 Патология кишечника при ББ и БК, % [18]

Поражение кишечника	ББ	БК
Локализация, отдел:		
илеоцекальный	50–90	40–60
ректальный	<1	10
верхний	1	5
прианальный	1	10–15
Осложнения:		
перфорация	25–50	2
фистула	5–10	20–30
стриктура	8	17
гангренозная пиодермия	<1	1–10
Лабораторные показатели:		
ASCA IgA или IgG	28–49	41–62
Распространение и эндоскопическая характеристика язв кишечника	Овальные, очаговые, изолированные	Продольные, диффузно-сегментарное
Гранулема при биопсии	<1	10–15

часть этих пациентов рефрактерны к традиционной терапии [54]. Накапливаются данные об эффективности ингибиторов ФНО α при ПКББ. В Японии для лечения ПКББ одобрены адалимумаб и инфликсимаб [55]. Внедрение этих агентов может изменить наши лечебные стратегии и заставляет пересмотреть общепринятую терапию ПКББ.

Согласно последним рекомендациям EULAR от 2018 г. по лечению ББ, доказательства эффективности терапии ПКББ отсутствуют, рекомендации основываются на результатах ретроспективного анализа. Выбор препарата зависит от тяжести поражения ЖКТ: до хирургического вмешательства могут назначаться ГК в сочетании с 5-АСА (при средней тяжести) или азатиоприном (при более тяжелом течении); при тяжелом или рефрактерном поражении кишечника – ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) и/или талидомид [56].

В табл. 7 представлена терапия в зависимости от тяжести ПКББ, согласно анализу ретроспективных исследований [45, 53–59].

Японскими авторами в 2007 г. опубликован консенсус по диагностике и лечению ПКББ, в стандартную тера-

пию были включены 5-АСА, ГК, иммуносупрессанты, энтеральное питание, общее парентеральное питание и хирургическое лечение [45, 57]. Инфликсимаб, колхицин, талидомид, другие фармакологические препараты, эндоскопическое лечение были признаны экспериментальной терапией. Кроме того, в 2014 г. в обновленном варианте консенсуса предлагалось рассматривать в качестве стандартной терапии ПКББ адалимумаб и инфликсимаб [55]. Корейскими учеными предложен алгоритм лечения ПКББ, основанный на мнении экспертов и накопленных данных литературы (рис. 3).

Другие корейские исследователи ретроспективно оценили фармакотерапию ПКББ ГК, сульфасалазином и колхицином [54]. Через 8 нед после начала лечения у 66,7% пациентов отмечалась ремиссия, однако в последующем кумулятивная частота рецидивов составила 24,9% (на 2-й год) и 43,0% (на 5-й год лечения). Частота рецидивов была значительно выше у пациентов с яркими симптомами ПКББ в дебюте, а также при наличии «кратерообразных» и глубоких язв кишечника. Кумулятивная частота оперативных вмешательств составила 6,7% на 2-й год и 15,1% за 5 лет лечения.

Частота ремиссии при ПКББ через 8 нед после начала лечения, согласно данным литературы, составляет 38–67% [26, 45, 54, 55]. J. Kim и соавт. [26] показали, что у пациентов с «кратерообразными» язвами значительно реже наблюдалась полная ремиссия в ответ на терапию, чем у больных с другими язвами (24 и 68% соответственно; $p < 0,05$), а частота хирургических вмешательств составила 52 и 12% соответственно ($p < 0,05$). Кумулятивная частота рецидивов в течение первых 2 лет после достижения медикаментозной ремиссии составила 25% и в течение 5 лет – 43–49%, как на комбинированной терапии (5-АСА/сульфасалазин, ГК или иммунодепрессанты), так и на монотерапии 5-АСА/сульфасалазином или иммунодепрессантом [26]. В двухгодичном наблюдении S. Yim и соавт. [27] за 80 пациентами с ПКББ было установлено, что отсутствие заживления слизистой оболочки кишечника в момент клинической ремиссии является независимым предиктором рецидива ББ [27]. Заживление слизистой оболочки кишечника является важным прогностическим фактором и ассоциируется с длительной клинической ремиссией и снижением частоты госпитализации и хирургических вмешательств [58].

Таблица 7 Терапия ББ в зависимости от индекса активности ПКББ, баллы [45, 53–58]

Группы больных	ГК	Базисная терапия
Ремиссия (<19)	–	5-АСА 2 г/сут
Низкая активность (20–39)	–	5-АСА 2–3 г/сут или азатиоприн 50 мг/сут
Умеренная активность (40–74)	0,5 мг/кг/сут в течение 1–2 нед, снижение дозы на 5 мг/нед до полной отмены в течение 2–3 мес	Азатиоприн 2–2,5 мг/кг или 1,0–1,5 мг/кг в сочетании с 5-АСА 3–4 г/сут
Высокая активность (≥ 75)	Пульс-терапия внутривенно 1 г/сут – 3 дня, затем внутрь 0,5–1 мг/кг в течение 1–2 нед, снижение дозы на 5 мг/нед до полной отмены в течение 2–3 мес	Инфликсимаб 3–5 мг/кг по схеме 0–2–6 и далее каждые 8 нед и/или метотрексат 10–20 мг/нед, адалимумаб 40–80 мг каждые 2 нед, талидомид 100–300 мг/сут
После операции	–	Азатиоприн 2,5 мг/кг, метотрексат 20 мг/нед, 5-АСА 3–4 г/сут, талидомид 100–300 мг/сут, этанерцепт 50 мг/нед, инфликсимаб 3–5 мг/кг по схеме 0–2–6 и далее каждые 8 нед

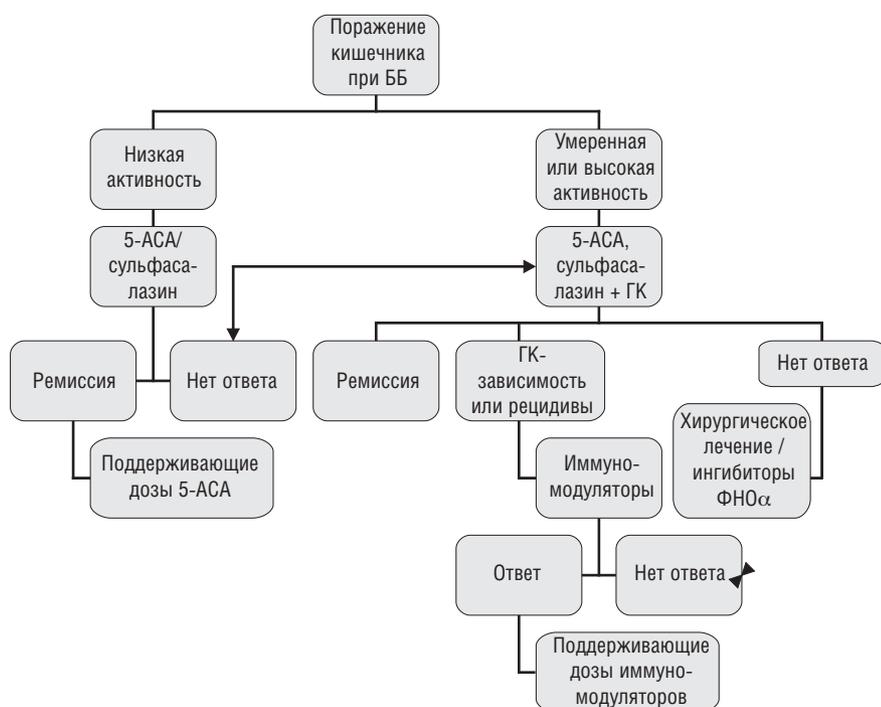


Рис. 3. Алгоритм лечения ПКББ [55]

Прогноз

Исследователи, длительно изучающие ПКББ, показали что суммар-

ная частота хирургических вмешательств через год после установления диагноза составляет 20%, через 5 лет – 27–33% и через 10 лет 31–46% [18, 59–62].

Отмечалась тенденция к значительному снижению частоты летальных исходов с увеличением длительности ББ и возраста больных [59].

В турецкой когорте пациентов с ББ кишечные проявления в юношеском возрасте встречались чаще, чем у взрослых (10 и 0,8% соответственно) [8].

Одной из проблем хирургического лечения пациентов с ПКББ является риск рецидива заболевания, нередко требующего повторной операции. Так, частота рецидивов через 2 года и 5 лет после операции составляет 29,2 и 47,2% соответственно [60].

Факторами плохого прогноза являются молодой возраст (<40 лет), высокая активность заболевания на момент установления диагноза, обнаружение при колоноскопии «вулканоподобных» и глубоких язв, высокий уровень СРБ и лапаротомия в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета. Москва; 2007. 90 с. [Alekbberova ZS. *Bolezn' Bekhcheta* [Behcet's disease]. Moscow; 2007. 90 p. (In Russ.)].
2. Behcet H. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. *Dermatologische Wochenschrift*. 1937;36:1152-7.
3. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
4. Саботюк НВ, Кононов АВ, Бочанцев СВ и др. Ювенильная болезнь Бехчета. Клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(4):405-13 [Sabotyuk NV, Kononov AV, Bochantsev SV, et al. Juvenile Behcet disease. Clinical observation. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2016;15(4):405-13 (In Russ.)].
5. Маданат ВЯ, Прокаева ТБ, Алекберова ЗС и др. Поражение желудочно-кишечного тракта при болезни Бехчета: описание случая и обзор литературы. Клиническая ревматология. 1994;(1):36-41 [Madanat VYa, Prokaeva TB, Alekbberova ZS, et al. The defeat of the gastrointestinal tract in Behcet's disease: a description of the case and a review of the literature. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1994;(1):36-41 (In Russ.)].
6. Барскова ВГ, Алекберова ЗС, Раденска-Лоповок СГ, Скридлевский СН. Редкий случай поражения пищевода у больной с болезнью Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2001;39(5):75-8 [Barskova VG, Alekbberova ZS, Radenska-Lopovok SG, Skridlevsky SN. Rare case of esophagus lesion in patient with Behcet's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(5):75-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2001-477
7. Lennikov A, Alekbberova Z, Goloeva R, et al. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol*. 2015;34:321-7. doi: 10.1007/s10067-013-2442-9
8. Hatemi I, Esatoglu S, Hatemi G, et al. Characteristics, Treatment, and Long-Term Outcome of Gastrointestinal Involvement in Behcet's Syndrome A Strobe-Compliant Observational Study From a Dedicated Multidisciplinary Center. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):33-48.
9. O'Duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1974;1(1):18 (abstr).
10. Criteria for diagnosis of Behcet's, disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
11. Greco A, de Virgilio A, Ralli M, et al. Behcet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):567-75. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.006
12. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА и др. Болезнь Бехчета и ассоциации с антигеном HLA-B5 (обзор литературы и собственные данные). Терапевтический архив. 2010;(5):45 [Goloeva RG, Alekbberova ZS, Guseva IA, et al. Behcet disease and association with antigen HLA-B5 (review of literature and own data). *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2010;(5):45 (In Russ.)].
13. Demirseren D, Ceylan G, Akoglu G, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4788-96. doi: 10.4238/2014.July.2.8
14. Ryu H, Seo M, Choi H, et al. Clinical phenotypes of Korean patients with Behcet disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *Korean J Intern Med*. 2017 Jan 12.
15. Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, et al. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behcet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):217.
16. Maldini C, Lavalley M, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):887-900. doi: 10.1093/rheumatology/ker428
17. Kang S, Lee S, Lee J, et al. Serum levels of IgG antibodies against alpha-enolase are increased in patients with Behcet's disease and are associated with the severity of oral ulcer, erythrocyte sedimentation rates, and C-reactive protein. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):67-74.
18. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:429-35. doi: 10.1007/s11926-010-0132-z
19. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:692-700. doi: 10.1007/BF02235590
20. Jung YS, Yoon JY, Hong SP, et al. Influence of age at diagnosis and sex on clinical course and long-term prognosis of intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1064-71. doi: 10.1002/ibd.21833
21. Glosemeyer R, Deppe H, Dormann A, et al. Ulcerative esophagitis and colitis as rare manifestations of Adamantiades-Behcet disease. *Z Gastroenterol*. 2001;39(2):167-71. doi: 10.1055/s-2001-11148
22. Chong S, Wright V, Nishigame T, et al. Infantile colitis: manifestation of intestinal Behcet's syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(4):622-7. doi: 10.1097/00005176-198807000-00025
23. Jin A. The intestinal manifestation of Behcet's disease: report of 16 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1982;21(12):725-7, 776.
24. Lee HJ, Cheon JH. Optimal diagnosis and disease activity monitoring of intestinal Behcet's disease. *Intest Res*. 2017;15(3):311-7. doi: 10.5217/ir.2017.15.3.311

Заключение

ПКББ – сложная, недостаточно изученная проблема, приводящая к инвалидизации и нередко к смерти больного. Диагностика ПКББ порой сопряжена со множеством трудностей, а курация больного требует слаженной работы врачей нескольких специальностей: ревматолога, гастроэнтеролога, функционального диагноста, рентгенолога и, нередко, хирурга.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

25. Lee CR, Kim WH, Cho YS, et al. Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):243-9. doi: 10.1097/00054725-200108000-00010
26. Kim JS, Lim SH, Choi IJ, et al. Prediction of the clinical course of Behcet's colitis according to macroscopic classification by colonoscopy. *Endoscopy*. 2000;32:635-40. doi: 10.1055/s-2000-9012
27. Yim SM, Kim DH, Lee HJ, et al. Mucosal healing predicts the long-term prognosis of intestinal Behcet's disease. *Dig Dis Sci*. 2014;59(10):2529-35. doi: 10.1007/s10620-014-3198-z
28. Kökliü S, Yüksel O, Onur I, et al. Печероночнe involvement in Behcet's Disease. *Digestion*. 2010;81:214-7. doi: 10.1159/000264643
29. Каратеев АЕ. Новые методы оценки состояния желудочно-кишечного тракта: капсульная эндоскопия. Современная ревматология. 2009;3(1):42-4 [Karateyev AE. New techniques for evaluating the gastrointestinal tract: capsular endoscopy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):42-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-521
30. Hamdulay SS, Cheent K, Ghosh C, et al. Wireless capsule endoscopy in the investigation of intestinal Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):12314. doi: 10.1093/rheumatology/ken216
31. Satake M, Sakuraba H, Hiraga H, et al. Capsule Endoscopy for Differentiating Early Crohn's Disease from Behcet's Disease. *J Inflamm Bowel Dis Disord*. 2016;1:108. doi: 10.4172/2476-1958.1000108
32. Arimoto J, Endo H, Kato T, et al. Clinical value of capsule endoscopy for detecting small bowel lesions in patients with intestinal Behcet's disease. *Digestive Endoscopy*. 2016;28:179-85. doi: 10.1111/den.12552
33. Самсонова ТВ, Орлова ЛП. Ультразвуковая семиотика болезни Крона тонкой кишки. Колопроктология. 2014;(1):60 [Samsonova TV, Orlova LP. Ultrasound semiotics of Crohn's disease of the small intestine. *Koloproktologiya*. 2014;(1):60 (In Russ.)].
34. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*. 2017;2(60):7-30 (In Russ.)].
35. Marin A, Tribus L, Fierbinteanu-Braticevici C. The importance of intestinal ultrasound and elastographic techniques in inflammatory bowel diseases. *Med Ultrason*. 2018;20(2):228-36. doi: 10.11152/mu-1346
36. Kunihiro K, Hata J, Haruma K, et al. Sonographic detection of longitudinal ulcers in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(4):322-6. doi: 10.1080/00365520310008485
37. Iida M, Kobayashi H, Matsumoto T, et al. Intestinal Behcet disease: serial changes at radiography. *Radiology*. 1993;188(1):65-9. doi: 10.1148/radiology.188.1.8511319
38. Schmutz G, Kempf F, Lampert J, et al. An unusual etiology of recurrent ulcerative colitis: Behcet's disease. Value of the double contrast barium enema. *J Radiol*. 1980;61(5):313-8.
39. Luedtke P, Levine MS, Rubesin SE, et al. Radiologic diagnosis of benign esophageal strictures: a pattern approach. *Radiographics*. 2003;23(4):897-909. doi: 10.1148/rg.234025717
40. Kim J, Choi B, Han J, et al. Colitis in Behcet's disease: characteristics on double-contrast barium enema examination in 20 patients. *Abdom Imaging*. 1994;19:132-6. doi: 10.1007/BF00203486
41. Cheon JH, Han DS, Park JY, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:605-13. doi: 10.1002/ibd.21313
42. Ливзан МА, Лялюкова ЕА, Нечаева ГИ и др. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;115(3):34-8 [Livzan MA, Lyalyukova EA, Nechaeva GI, et al. Fecal noninvasive tests (calprotectin, transferrin, hemoglobin) in complex diagnosis of diseases of intestines. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015;115(3):34-8 (In Russ.)].
43. Ezseker B, Sahin C, Ezseker HS, et al. The role of fecal calprotectin in evaluating intestinal involvement of Behcet's disease. *Dis Markers*. 2016;2016:5423043. doi: 10.1155/2016/5423043
44. Kim D, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):595-601. doi: 10.1111/jgh.13530
45. Kobayashi K, Ueno F, Bito S. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol*. 2007;42:737-45. doi: 10.1007/s00535-007-2090-4
46. International Team for the Revision of the international criteria for Behcet's disease (JCBD) collaborative study 27 countries on the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107
47. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, et al. Intestinal involvement in Behcet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum*. 1981;24:103-6. doi: 10.1007/BF02604297
48. Liu S, Ren J, Xia Q, et al. Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differentiating active Crohn's disease from intestinal lymphoma, intestinal tuberculosis and Behcet's syndrome. *Am J Med Sci*. 2013;346(6):467-72. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182959a18
49. Ibrahim M, Osoba A. Abdominal tuberculosis. On-going challenge to gastroenterologists. *Saudi Med J*. 2005;26:274-80.
50. Houman H, Ben Dahmen F, Ben Ghorbel I, et al. Behcet's disease associated with Crohn's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152(7):480-2.
51. Kallinowski B, Nöldge G, Stiehl A. Crohn's disease with Behcet's syndrome like appearance: a case report. *Z Gastroenterol*. 1994;32(11):642-4.
52. Lee SK, Kim BK, Kim TI, et al. Differential diagnosis of intestinal Behcet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy*. 2009;41(1):9-16. doi: 10.1055/s-0028-1103481
53. Zhu Z, Shu X, Long S, et al. Ulcerative colitis followed by the development of typical intestinal Behcet disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):9882. doi: 10.1097/MD.00000000000009882
54. Chung MJ, Cheon JH, Kim SU, et al. Response rates to medical treatments and long-term clinical outcomes of nonsurgical patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:116-22. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a50f
55. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014;49(1):156-62. doi: 10.1007/s00535-013-0872-4
56. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225. Epub 2018 Apr 6.
57. Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
58. Park J, Cheon JH, Park Y, et al. Risk Factors and Outcomes of Emergency Room Visits in Intestinal Behcet's Disease. *Digestion*. 2017;96(4):231-8. doi: 10.1159/000484084
59. Yazici H, Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S138-40. Review.
60. Park YE, Cheon JH, Park J. The outcomes and risk factors of early reoperation after initial intestinal resective surgery in patients with intestinal Behcet's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(4):591-4. doi: 10.1007/s00384-016-2743-y
61. Hisamatsu T, Hayashida M. Treatment and outcomes: medical and surgical treatment for intestinal Behcet's disease. *Intest Res*. 2017;15(3):318-27. doi: 10.5217/ir.2017.15.3.318
62. Baek S, Kim C, Cho M. Surgical Treatment and Outcomes in Patients With Intestinal Behcet Disease: Long-term Experience of a Single Large-Volume Center. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):575-81. doi: 10.1097/DCR.0000000000000373

Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией

Старовойтова М.Н., Десинова О.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: Майя Николаевна Старовойтова; mayyastar@mail.ru

Contact: Mayya Starovoitova; mayyastar@mail.ru

Поступила 27.06.18

В настоящее время существует несколько фармакологических направлений в лечении и профилактике синдрома Рейно и дигитальных язв, включающих различные вазоактивные группы препаратов (блокаторы кальциевых каналов, внутривенные простагоиды, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5, антиагреганты и статины). Подход к терапии дигитальных язв, связанных с системной склеродермией, многофакторный: предотвращение факторов риска, локальное и системное лечение лекарственными препаратами, хирургическое лечение в случае необходимости.

Ключевые слова: системная склеродермия; синдром Рейно; дигитальные язвы.

Для ссылки: Старовойтова МН, Десинова ОВ. Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):777-781.

ТHERAPY FOR DIGITAL ULCERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS Starovoitova M.N., Desinova O.V.

As of now, there are several pharmacological directions in the treatment and prevention of Raynaud's syndrome and digital ulcers, including various vasoactive drugs (calcium channel blockers, intravenous prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, antiplatelets, and statins). The approach to treating systemic sclerosis-related digital ulcers is multifactorial: prevention of risk factors, local and systemic drug treatment, and surgical treatment if necessary.

Keywords: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, digital ulcers.

For reference: Starovoitova MN, Desinova OV. Therapy for digital ulcers in patients with systemic scleroderma. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):777-781 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-777-781

Системная склеродермия (ССД) — системное ревматическое заболевание, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются прогрессирующий фиброз кожи и внутренних органов, а также генерализованная васкулопатия, приводящая к формированию дигитальных язв [1].

Феномен Рейно (ФР) — одно из основных проявлений ССД, встречается у подавляющего большинства пациентов с ССД ($\geq 95\%$), характеризуется приступами патологического вазоспазма, в результате которого происходит ухудшение оксигенации дистальных отделов конечностей, клинически проявляется побелением, цианозом и реактивной гиперемией пальцев рук, реже ног в ответ на холод, стресс и другие стимулы [2]. При ФР вследствие ишемии тканей могут развиваться сосудисто-трофические нарушения в виде дигитальных рубчиков, язвочек, некрозов и даже гангрены (рис. 1–4).

ФР у пациентов с ССД может быть выраженным и прогрессировать вплоть до развития необратимого повреждения тканей. Основные его тяжелые ишемические проявления — дигитальные язвы (ДЯ) и критическая ишемия пальцев с развитием некрозов, которые могут отмечаться у пациента одновременно.

ДЯ выявляются у 50% пациентов с ССД, причем у 25–39% из них они носят рецидивирующий характер [3]. ДЯ локализируются, как правило, на подушечках пальцев кистей у больных лимитированной формой ССД

и преимущественно над разгибательными поверхностями суставов кистей у пациентов с диффузной формой ССД, у которых на фоне выраженной индурации конечностей чаще отмечаются контрактуры и повышается риск микротравматизации кожи [4].

Из-за плохого дигитального кровоснабжения ДЯ трудно поддаются заживлению и подвержены инфицированию вплоть до повреждения подлежащей кости, которое может быть выявлено при магнитно-резонансной томографии раньше, чем при плановой рентгенографии. Трофические дефекты, возникшие в местах локализации кальциноза, наиболее тяжело поддаются лечению. Как правило, ДЯ сопровождаются болью, функциональной недостаточностью кистей [5]. Хронические язвы могут инфицироваться, приводя к развитию гангрены, иногда остеомиелита и самоампутации мягких тканей и кости (фаланги). Пациент испытывает ограничения в самообслуживании, прежде всего связанные с приемом пищи и одеванием, существенно ухудшается его качество жизни; функция кисти постепенно утрачивается, что в итоге приводит к потере трудоспособности [6].

По мнению ряда авторов, ДЯ могут быть особым признаком раннего вовлечения в патологический процесс внутренних органов и предиктором тяжелого течения ССД у пациентов [7, 8].

Этиология ДЯ многофакторна. Они ассоциированы прежде всего с васкулопатией

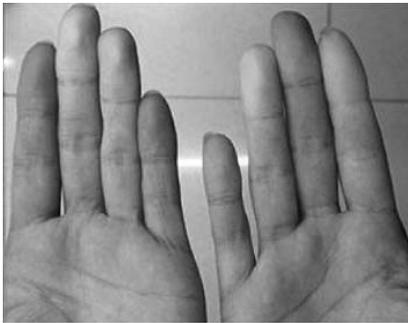


Рис. 1. РФ у пациента с ССД



Рис. 2. Дигитальные рубчики у пациента с ССД



Рис. 3. ДЯ у пациента с ССД



Рис. 4. Некроз дистальной фаланги у пациентки с ССД

пальцев кистей и стоп, связанной с гипертрофией интимы сосудов и их облитерацией. Нарушения в системе эндотелина, в частности его гиперпродукция, также способствуют прогрессированию васкулопатии. Механические повреждения, особенно повторные микротравмы, а также чрезмерная сухость и плотность кожи, кальциноз оказывают повреждающее действие на эпителий и участвуют в развитии ДЯ [9].

ДЯ являются одним из серьезных осложнений ССД и до настоящего времени представляют сложную проблему. Терапия ишемических нарушений при ССД направлена на уменьшение проявлений РФ, купирование боли, восстановление функции кисти, улучшение процессов микроциркуляции, предупреждение вторичной инфекции, профилактику появления новых язв, а также снижение потребности в госпитализации и ампутации поврежденных тканей. Основная цель терапии – уменьшение тяжести состояния, улучшение качества жизни пациента [7].

На сегодняшний день существует несколько фармакологических направлений в терапии и профилактике РФ и ДЯ, предусматривающих использование блокаторов кальциевых каналов, внутривенных простаноидов, антагонистов эндотелиновых рецепторов, антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), статинов [10–12].

Большинство из этих методов применяются эмпирически и не основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Однако число клинических исследований, посвященных лечению ДЯ, увеличивается, и в обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. представлены препараты и группы препаратов для лечения РФ и ДЯ, эффективность которых проанализирована с учетом новых данных литературы, а уровень доказательности для некоторых из них повысился (см. таблицу).

В настоящее время EULAR рекомендует назначать блокаторы кальциевых каналов в качестве препаратов первой линии в лечении РФ [13]. Нифедипин оказывает прямое воздействие на гладкую мускулатуру сосудов и ингибирует тромбоцитарную активацию. Эффект препарата выражается в урежении частоты атак РФ и их продолжительности, а его длительное использование приводит к обратному развитию сосудисто-трофических нарушений [14]. Об эффективности препаратов данной группы в лечении ДЯ сообщалось только в одном небольшом клиническом исследовании [15].

Самыми мощными вазодилаторами из доступных к настоящему времени считаются простагландины [16]. Простаглицлин (простагландин I₂ – ПГИ₂) не только вызывает выраженную вазодилатацию, но также имеет антипролиферативным эффектом и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Широко продемонстрирована эффективность илоprostа (аналог ПГИ₂) и альпростадил (стабильная форма ПГЕ₁) при РФ.

Более чем у половины больных, получавших илоprost, было отмечено уменьшение времени заживления и числа новых ДЯ [17].

Пациентам с тяжелыми ДЯ и гангреней илоprost назначался парентерально в дозе 2 нг/кг в минуту, вводился на протяжении 6 ч в день в течение 5 дней.

Трепростинил, аналог простаглицлина для подкожного введения, также стимулировал заживление имеющихся и предотвращал возникновение новых ДЯ [18].

Внутривенный илоprost (0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 последовательных дней) достоверно уменьшал число ДЯ по сравнению с плацебо в одном небольшом РКИ и улучшал заживление в другом РКИ, включающем 73 пациента с активными ДЯ. В опубликованном в 2013 г. метаанализе, основанном на результатах четырех РКИ (в двух из них назначался илоprost внутривенно; в одном – илоprost 100 или 200 мг/сут или плацебо перорально в течение 6 нед; еще в одном – трепростинил до 16 мг 2 раза в день перорально в течение 20 нед), было продемонстрировано ускорение заживления ДЯ под влиянием простаноидов. Наиболее эффективным оказался внутривенный илоprost. Результаты данного метаанализа не показали эффективность использования простаноидов для профилактики возникновения новых ДЯ при ССД. Однако при анализе небольшого мультицентрового плацебоконтролируемого исследования авторами сделан вывод о том, что внутривенный илоprost может оказывать профилактическое действие, предотвращая формирование новых ДЯ у пациентов с ССД [19]. Еще одно РКИ с эпопростенолом, применяемым непрерывно для терапии

тяжелой легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с ССД, показало тенденцию к сокращению числа новых ДЯ до 50%.

В связи с тем что пероральные простаноиды показали более низкую эффективность при лечении ФР при ССД, по сравнению с внутривенными аналогами, экспертами EULAR было рекомендовано использовать илопрост внутривенно для лечения ДЯ у пациентов с ССД. Однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения целесообразности назначения внутривенных форм простаноидов для профилактики развития ДЯ. Из-за риска неблагоприятных реакций (НР), а также пути введения препарата, обычно требующего госпитализации, внутривенный илопрост следует назначать пациентам, не отвечающим на пероральную терапию. В отдельных случаях, при тяжелых дигитальных повреждениях, может использоваться комбинированная терапия пероральными сосудорасширяющими средствами и внутривенными формами илопроста с тщательным мониторингом риска НР.

Альпростадил назначается для лечения тяжелого ФР внутривенно капельно курсами по 10–15 введений в дозе 20–60 мкг на инфузию [12, 20].

К настоящему времени только бозентан, двойной антагонист эндотелиновых рецепторов, разрешен для применения в Европе как препарат для лечения ДЯ, его использование обосновано двумя РКИ (RAPIDS-1 и RAPIDS-2) [21].

Известно, что у пациентов с ССД, особенно с ДЯ, отмечается гиперпродукция эндотелина. Высокий уровень эндотелина считается маркером тяжести сосудистого поражения. Влияя на гладкомышечные клетки и фибробласты, эндотелин вызывает мощный вазоспазм за счет сокращения и пролиферации клеток, а также чрезмерного фиброобразования.

В упомянутых клинических исследованиях оценивался эффект бозентана, двойного антагониста рецепторов эндотелина, на ДЯ при ССД. Воздействуя на рецепторы эндотелина, он способствует вазодилатации и обратному ремоделированию сосудов.

В этих мультицентровых РКИ было продемонстрировано предупреждение развития новых и уменьшение числа имеющихся ДЯ у пациентов с ССД, получающих бозентан. Эффективность терапии была более выражена у больных со множественными ДЯ. Кроме того, на фоне лечения отмечалось существенное улучшение функциональной способности кисти. К сожалению, прогресса в отношении заживления длительно существующих ДЯ достигнуто не было.

Результаты двух слепых РКИ (DUAL-1 и DUAL-2) не выявили значимых различий между матицентаном, селективным ингибитором рецепторов эндотелина 1, и плацебо при изучении возможности предотвращения появления новых ДЯ [21, 22].

Как было упомянуто ранее, бозентан может вызывать обратный ре-

модулирующий эффект со стороны патологических изменений артерий при ССД. Имеются сообщения об успешном применении препарата для уменьшения сосудистых нарушений у пациентов с диффузной ССД, множественными ДЯ и гангреной. Сообщалось также об улучшении состояния ДЯ, связанных с кальцинозом, у отдельных пациентов, получавших бозентан по поводу легочной гипертензии.

Несмотря на вазодилатирующие свойства антагонистов рецепторов эндотелина, к настоящему времени не существует доказательной базы, позволяющей убедительно обосновать применение бозентана для лечения ФР у пациентов с ССД без ДЯ и выраженных трофических нарушений.

Также следует отметить две основные клинические проблемы, связанные с использованием ингибиторов рецепторов эндотелина, в частности, бозентана. Это потенциальное развитие печеночной недостаточности и тератогенность. Использование гормональных контрацептивов не может считаться надежным при совместном применении с препаратами данной группы из-за их взаимодействия с системой цитохрома P450.

Таким образом, учитывая основные свойства препарата, а также возможные НР, экспертами EULAR рекомендовано назначение бозентана пациентам со множественными ДЯ даже на фоне терапии другими вазодилататорами (блокаторы кальциевых каналов, простаноиды, ФДЭ5 и др.) [10].

ФДЭ5, такие как силденафил, тадалафил и варденафил, существенно уменьшают частоту, длительность и тяжесть атак у пациентов с ФР [22].

Силденафил и тадалафил могут также способствовать заживлению ДЯ. Метаанализ трех РКИ, в которых использовались селективные ингибиторы ФДЭ5 (силденафил 100 мг/сут с увеличением дозы до 200 мг/сут или тадалафил 20 мг через день) показал улучшение заживления ДЯ у 38 из 39 пациентов с ССД. Однако все исследования были недостаточно мощными, чтобы продемонстрировать значительное преимущество ингибиторов ФДЭ5 по сравнению с плацебо в лечении ДЯ.

К настоящему времени имеется небольшое число публикаций, посвященных применению силденафила

Обновленные рекомендации EULAR по лечению больных ССД с ФР и ДЯ [10]

Проявление	Рекомендации	Уровень доказательности	Сила рекомендации
ФР	Первая линия	1A	A
	Антагонисты кальция дигидропиридинового типа (нифедипин) перорально. Ингибиторы ФДЭ5 (силденафил)		
	Вторая линия	1A	A
ДЯ	Внутривенный илопрост для лечения тяжелого ФР. Рекомендуются при неэффективности таблетированных форм	3	C
	Возможно применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин)		
	Внутривенный илопрост Ингибиторы ФДЭ5 (силденафил) Ингибиторы эндотелина 1 – бозентан (при множественных ДЯ, при неэффективности других вазодилататоров)	1B 1A 1B	A A A

у больных ССД с дигитальными трофическими нарушениями, результаты которых показывают уменьшение времени заживления ДЯ, а также дозозависимый эффект, при котором максимальная толерантная доза силденафила улучшает заживление, а наиболее выраженные благоприятные результаты достигаются в первые месяцы лечения [23].

Ингибиторы ФДЭ5 рекомендованы для пациентов с тяжелым ФР, не отвечающим на обычно используемые вазодилататоры [9].

Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия может рассматриваться в острую клиническую фазу и при подозрении на тромботические осложнения [24]. При ССД возможно формирование микротромбов, способных вызывать сосудистую окклюзию. Поэтому низкие дозы аспирина внутрь могут назначаться всем пациентам с ДЯ и гангреной или для профилактики тромбоэмболии. Однако из-за того, что многие пациенты с ССД имеют поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, использование антитромбоцитарных агентов является предпочтительным.

Статины также продемонстрировали способность уменьшать общее количество ДЯ и снижать интенсивность проявлений ФР, достоверно улучшая функции сосудов посредством снижения в сыворотке больных уровня ангиогенных факторов и маркеров сосудистой недостаточности [25]. Благодаря хорошей переносимости и низкой стоимости аторвастатин может успешно применяться при васкулопатии у пациентов с ранней ССД или с атеросклеротическим поражением крупных сосудов (например, лучевой и локтевой артерий). Однако требуются дальнейшие исследования этой группы препаратов для получения более значительного опыта их использования.

Трансдермальные нитраты или нитроглицерин-крем – донаторы оксида азота (NO), индуцирующего локальную дилатацию и, таким образом, уменьшающего тяжесть и частоту вазоспастических эпизодов у пациентов с первичным и вторичным ФР. Гель применялся до или в течение 5 мин от начала приступа ФР, в результате чего уменьшался счет ФР [26]. Нет доказательств того, что местные нитраты способствуют заживлению ДЯ, но они могут играть важную роль в местной комбинированной терапии, особенно при острой ишемической гангрене.

На всех этапах ДЯ необходимо проводить противовоспалительную и антибактериальную терапию, очищение раневой поверхности (удаление некротизированной ткани, струпа), обеспечение адекватной влажности для стимуляции грануляций

Антибиотики применяют для лечения инфицированных ДЯ. В лечении больных с тяжелыми формами ФР с ДЯ нередко используются нестероидные противовоспалительные препараты и опиоидные анальгетики, которые увеличивают количество НР, главным образом, со стороны почек, сердца, кишечника, а иногда приводят к развитию лекарственной зависимости. Поэтому их следует назначать с осторожностью, с тем чтобы по возможности минимизировать негативные последствия такого лечения.

Для локальной терапии можно рекомендовать гидрогели, гидроколлоиды, парафиновые примочки, антисептические пластыри, пластыри с серебряным покрытием, ко-

торые могут назначаться как с лечебной, так и с профилактической целью [27].

Витамин Е также может использоваться в комплексной терапии ДЯ благодаря своим антиоксидантным, антиагрегантным свойствам и мягкому вазодилатирующему эффекту, которые, с одной стороны, уменьшают ишемические повреждения, с другой – стимулируют рост и стабилизацию грануляций, т. е. реэпителизацию. Местное применение геля с витамином Е достоверно способствует уменьшению боли [28].

Хирургическое лечение используется при необходимости. Проводится локальная хирургическая обработка, а также мероприятия, направленные на восстановление кровотока в поврежденных артериях и улучшение микроциркуляции, такие как артериальное шунтирование, реконструкция дигитальных артерий, а также периферическая и дигитальная симпатэктомия. В последние годы наблюдается растущий интерес к пальмарной симпатэктомии [29], которая иногда сочетается с декомпрессией артериол лучевой и локтевой артерии проксимальнее запястья. Возможны также реконструкция и пластика сосудов [30], которые используются относительно редко и выполняются в специализированных центрах. При возникновении язвы в области кальциноза для ускорения заживления возможно хирургическое удаление кальцинозов.

Следует отметить, что, несмотря на активное привлечение хирургов для терапии ДЯ, РКИ какого-либо хирургического лечения при ФР и ДЯ не проводилось.

Инъекции ботулинического токсина все чаще используются для лечения тяжелого ФР с ДЯ и критической ишемией [31–33]. Однако и в этом случае требуются РКИ.

Критическая ишемия при ССД развивается при прогрессировании ангиопатии. Однако в случае ее появления необходимо выяснять, нет ли у пациента сопутствующей патологии и осложнений, заболеваний крупных сосудов, васкулита или коагулопатии, определяющих лечебную тактику у данной категории больных [33]. Развитие критической ишемии требует обязательной медицинской помощи и адекватных терапевтических подходов, среди которых основными являются оптимальная анальгезия, применение внутривенных простаноидов для улучшения микроциркуляции и перфузии, назначение антибиотиков при вероятности инфицирования, хирургическое вмешательство по показаниям.

Таким образом, комплексный и дифференцированный подход к лечению, предусматривающий минимизацию и исключение любых факторов риска, проведение терапии любой сопутствующей патологии сосудов, а также использование достижений современной фармакотерапии и новых возможностей, основанных на клинических исследованиях, позволяет снижать вероятность возникновения и улучшать заживление ДЯ – одного из серьезных осложнений 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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Bolster MB, Silver RS. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011. P. 1373-86.
- Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdoskleroder-micheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)].
- Steen V, Deenton CP, Pope JE. Digital ulcer: over vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii, 19-24.
- Hachulla E, Clerson P, Launay D, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2007;34:2423-30.
- Mouthon L, Carpentier P, Lok C, et al. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1317-23. doi: 10.3899/jrheum.130900
- Ingraham KM, Steen VD. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54 Suppl 9:578.
- Veale DJ, Collidge TA, Belch JFF. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:853-5. doi: 10.1136/ard.54.10.853
- Ho M, Veale D, Eastmond C, et al. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:39-43. doi: 10.1136/ard.59.1.39
- Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:303. doi: 10.1007/s11926-012-0303-1
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
- Ананьева ЛП. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). *Фарматека*. 2014;10(283):79-86 [Anan'eva LP. Treatment of systemic scleroderma based on national recommendations and recommendations of the European League against Rheumatism (EULAR). *Farmateka*. 2014;10(283):79-86 (In Russ.)].
- Matucci-Cerenic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:32-8. doi: 10.1136/ard.2010.130658
- Allanore Y, Borderie D, Lemorechol H, et al. Acute and sustained effect of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med*. 2004;116:595-600. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.022
- Thompson AE, Pope JE. Calcium-channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2005;44:145-50. doi: 10.1093/rheumatology/keh390
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. *Brit Med J*. 1989;298:561-4. doi: 10.1136/bmj.298.6673.561
- Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multi-center, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41:670-7. doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<670::AID-ART14>3.0.CO;2-I
- Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:125-8. doi: 10.1016/j.autrev.2005.08.004
- Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:880-2. doi: 10.1016/j.jaad.2006.02.004
- Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199-206. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-19940210-00004
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
- Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerenic M. for the RAPIDS-1 study group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93. doi: 10.1002/art.20676
- Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al. Vardenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon; a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med*. 2012;172:1182-4. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2271
- Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al. A meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers (DU) in systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 April 1. doi: 10.1002/acr.22018
- Denton CP, Howell K, Stratton RJ, et al. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:499-502.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol*. 2008;35:1801-8.
- Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*. 2009;60:870-7. doi: 10.1002/art.24351
- Amanzi L, Braschi F, Fiori G. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1374-82. doi: 10.1093/rheumatology/keq097
- Fiori G, Galluccio F, Braschi F, et al. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Clin Exper Rheumatol*. 2009;27 Suppl:51-4.
- Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol*. 2005;32:642-8.
- Herrick A, Muir L. Raynaud's phenomenon (secondary). Clinical evidence. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2015.
- Fregene A, Ditmars D, Saddiqi A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg*. 2009;34:446-52. doi: 10.1016/j.jhssa.2008.11.026
- Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:599-603. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.006
- Rajendram R, Hayward A. Ultrasound-guided digital sympathectomy using botulinum toxin. *Anaesthesia*. 2013;68(10):1077. doi: 10.1111/anae.12416

Клинический случай ранней успешной диагностики и лечения рецидивирующего полихондрита

Сухих Е.Н., Симонова О.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия
610998, Киров, ул. К. Маркса, 112

Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia
112, K. Marx St., Kirov 610998

Контакты: Екатерина Николаевна Сухих;
kat.suhih2015@yandex.ru

Contact: Ekaterina Sukhikh;
kat.suhih2015@yandex.ru

Поступила 23.10.17

Рецидивирующий полихондрит (РП) — генерализованное прогрессирующее воспалительное заболевание хрящевой ткани аутоиммунной природы, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его полного исчезновения. К настоящему времени в мире описано около 800 случаев РП. Клинические проявления РП разнообразны, что часто затрудняет раннюю диагностику заболевания. Для купирования активности РП чаще всего применяют глюкокортикоиды, доза которых зависит от выраженности клинических проявлений, однако нет данных об их влиянии на прогрессирование процесса и риск рецидивов. В статье представлен клинический случай ранней диагностики и успешного лечения заболевания, что позволило избежать возможных осложнений и инвалидизации пациента.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит; поражение хряща; клинический случай; преднизолон.

Для ссылки: Сухих ЕН, Симонова ОВ. Клинический случай ранней успешной диагностики и лечения рецидивирующего полихондрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):782-784.

A CLINICAL CASE OF EARLY SUCCESSFUL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RELAPSING POLYCHONDRITIS Sukhikh E.N., Simonova O.V.

Relapsing polychondritis (RP) is a generalized progressive autoimmune inflammatory disease of the cartilaginous tissue, which leads to structural changes in the cartilage until its complete disappearance. To date, about 800 RP cases have been described in the world. The clinical manifestations of RP are diverse, which often complicates the early diagnosis of the disease. The most commonly used drugs to stop RP activity are glucocorticoids, the dose of which depends on the severity of its clinical manifestations, but there is no evidence for their effect on the progression of the process and the risk of relapse. The paper describes a clinical case of early diagnosis and successful treatment of the disease, which could prevent possible complications and disability in the patient.

Keywords: relapsing polychondritis; cartilage damage; clinical case; prednisone.

For reference: Sukhikh EN, Simonova OV. A clinical case of early successful diagnosis and treatment of relapsing polychondritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):782-784 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-782-784

Рецидивирующий полихондрит (РП) — генерализованное прогрессирующее воспалительное заболевание хрящевой ткани, аутоиммунной природы, с вовлечением в процесс органов чувств (глаз, ушей, вестибулярного аппарата), приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его полного исчезновения [1, 2].

К настоящему времени в мире описано около 800 случаев РП [3]. Этиология заболевания неизвестна [4]. Аутоиммунный механизм РП подтверждается обнаружением в крови больных в период высокой активности заболевания большого количества антител к коллагену II типа, в поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресценции определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3 [5].

Считается, что пик заболеваемости приходится на пятую декаду жизни, однако РП может начинаться в любом возрасте [6, 7]. Клинические проявления РП разнообразны по вовлечению органов и структур, продолжительности и выраженности симптомов, что часто затрудняет раннюю диагностику данного заболевания [8, 9]. В настоящее время при постановке диагноза РП чаще всего

применяют критерии L.P. McAdam, основывающиеся на клинических симптомах болезни [10]. Диагноз считается достоверным при выявлении трех из шести следующих признаков: двусторонний воспалительный процесс в области ушных раковин, наличие незрозивного серонегативного артрита, воспаление в области носовой перегородки, поражение глаз, воспаление хрящевых структур трахеи, гортани и бронхов и вестибулярные нарушения. В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение наличия воспаления в хрящевой ткани. Патогномоничных лабораторных и инструментальных тестов для диагностики РП не существует. Лабораторные данные неспецифичны и отражают течение аутоиммунного воспалительного процесса. РП может осложняться развитием аортита, артериальными тромбозами, нарушением проводимости, инфарктами, что обуславливает необходимость ранней диагностики [11].

В связи с редкой встречаемостью заболевания не отработан единый подход к его лечению. Для купирования активности РП чаще всего применяют глюкокортикоиды (ГК), доза которых зависит от выраженности клини-

ческих проявлений, однако нет данных об их влиянии на прогрессирование процесса и риск возникновения рецидивов [12–14].

Представляем клинический случай ранней диагностики РП и его успешного лечения.

Пациентка Б., 68 лет, поступила в ревматологическое отделение КОГБУЗ «КОКБ» 14.12.16 с жалобами на боль и припухлость ушных раковин, боль и покраснение в правом глазу, головную боль, головокружение, осиплость голоса, повышение температуры до 38,5 °С, озноб. Заболела остро 19.11.16, когда появились болезненная припухлость и отек ушных раковин, большие справа, и головная боль приступообразного характера, через 2 дня – покраснение и отек правого глазного яблока, заложенность носа, несколько эпизодов носового кровотечения и геморрагические корочки в носовых ходах, осиплость голоса, повышение температуры до 38,5 °С, сопровождающееся ознобом, усилением головных болей и посинением ушных раковин. Обследована по месту жительства: гемоглобин – 111 г/л, эритроциты – $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $18,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 74 мм/ч. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 179,9 ед/л, аспаратамино-трансфераза (АСТ) – 275,9 ед/л. Получала диклофенак, антибактериальную терапию (азитромицин), без заметного эффекта. Осмотрена неврологом, гематологом, оториноларингологом – диагноз не уточнен. С учетом сохраняющейся лихорадки госпитализирована в инфекционное отделение ЦРБ. Отмечалось нарастание анемии (гемоглобин – 100 г/л), лейкоцитоз, стойкое повышение СОЭ до 80 мм/ч. При рентгенографии грудной клетки, УЗИ брюшной полости и почек, малого таза, фиброгастродуоденоскопии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ирригоскопии патологические изменения не обнаружены, инфекционные маркеры не выявлены (повышение уровней трансаминаз расценено как результат приема диклофенака). На фоне терапии в течение 2 нед (цефтриаксон, левофлоксацин) – состояние без динамики, жалобы прежние. С учетом наличия отека и гиперемии ушных раковин и поражения других хрящевых структур у пациентки заподозрен РП, в связи с чем она была переведена в ревматологическое отделение областной больницы.

При поступлении: ушные раковины красно-синюшного цвета, увеличены в объеме, болезненны при пальпации, больше справа, без вовлечения мочек ушей (рис. 1, а, б), проптоз правого глазного яблока с гиперемией и отеком конъюнктивы, боль при пальпации в затылочной области; признаков

артрита нет. Жалобы на осиплость голоса, повышение температуры к вечеру до 38–39 °С, сопровождающееся резким усилением головных болей и болезненности ушных раковин, слабость. Объективно: дыхание через нос свободное, дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Число дыханий 16 в минуту. Пульс 74 в минуту, ритм правильный. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, нижний край печени на уровне реберной дуги. Осмотрена оториноларингологом: диагноз – перихондрит ушных раковин; офтальмологом: диагноз – острый увеит справа. Пациентке проведены онкологический поиск, инструментальное и лабораторное обследование для исключения ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов, АНЦА не обнаружены. Гемоглобин при поступлении – 99 г/л, тромбоциты – $581 \cdot 10^9$ /л, эритроциты – $3,46 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $14,4 \cdot 10^9$ /л, сегментоядерные – 80,1%, СОЭ – 97 мм/ч, АЛТ – 144,5 ед/л, креатинин – 60 мкмоль/л.

После дообследования с учетом поражения хрящей ушных раковин, увеита, вестибулярных нарушений, поражения гортани, носовых ходов, лихорадки, высокой лабораторной активности, исключения других заболеваний, протекающих с признаками системного поражения, – выставлен диагноз РП. По критериям L.P. McAdam присутствовали 5 из 6 признаков. В качестве терапии назначен метилпреднизолон 32 мг (8 таблеток в сутки), также перибульбарно вводился триамцинолон трижды. Сопутствующая терапия: антиагреганты, ингибиторы протонной помпы, препараты кальция. Через 2 дня после начала терапии ГК у пациентки полностью нормализовалась температура, уменьшился проптоз правого глазного яблока, уменьшились отек ушных раковин и их гиперемия. После 7 дней лечения ГК ушные раковины приобрели нормальную форму и цвет (рис. 2, а, б), исчезла болезненность при пальпации, уменьшились проявления увеита, не предъявляла жалоб на состояние носовых ходов; нарушения голоса, головной боли, головокружения не отмечала. Через 14 дней СОЭ – 19 мм/ч, гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $4,28 \cdot 10^{12}$ /л, АСТ – 122,1 ед/л, АЛТ – 159,2 ед/л.

28.12.16 пациентка выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии, рекомендовано постепенное снижение дозы ГК под наблюдением ревматолога. Через 6 мес, во время контрольного осмотра (поддерживающая доза метилпреднизолона 4 мг/сут), вышеописанных жалоб не предъявляет, лабораторные показатели в норме. Беспокоят



Рис. 1. Правая (а) и левая (б) ушные раковины пациентки Б. до назначения ГК

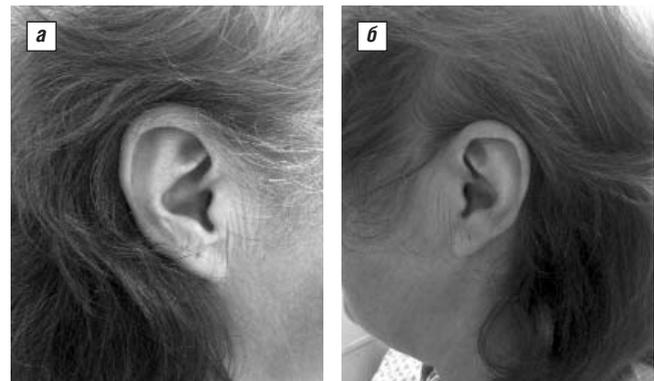


Рис. 2. Правая (а) и левая (б) ушные раковины пациентки Б. после назначения ГК

боли в поясничном отделе позвоночника. На денситометрии выявлен остеопороз (T -критерий – 2,6 SD), вероятно, стероидного генеза; к лечению добавлены бисфосфонаты.

Таким образом, ранняя постановка диагноза в течение первого месяца заболевания и назначение ГК позволили успешно купировать все клинические и лабораторные проявления РП, а также избежать возможных осложнений, связанных с необратимыми изменениями хрящевой ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol*. 1997;24(1):96-101.
2. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(6):384-95. doi: 10.1053/sarh.2002.32586
3. Edress A. Relapsing polychondritis: a description of a case and review. *Rheumatol Int*. 2011;(31):707-13. doi: 10.1007/s00296-010-1775-9
4. Годзенко АА, Губарь ЕЕ. Рецидивирующий полихондрит: диагностируем то, что знаем? *Consilium medicum*. 2008;10(2):37-9 [Godzenko AA, Gubar' EE. Relapsing polychondritis: diagnose what we know? *Consilium medicum*. 2008;10(2):37-9 (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
6. Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Счастливец ЛВ, Плотникова ЕВ. Полихондрит рецидивирующий атрофический: два клинических наблюдения. Клиническая дерматология и венерология. 2011;(3):23-6 [El'kin VD, Mitryukovskiy LS, Schastlivtseva LV, Plotnikova EV. Recurrent atrophic polychondritis: two clinical observations. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2011;(3):23-6 (In Russ.)].
7. Корнилова ЕВ, Майорова ЮН, Беляева ЕА. Рецидивирующий полихондрит трудности диагностики. Вестник новых медицинских технологий. 2013;20(2):365-8 [Kornilova EV, Mayorova YuN, Belyaeva EA. Recurrent polychondritis diagnostic difficulties. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*. 2013;20(2):365-8 (In Russ.)].
8. Комаров ВТ, Хичина НС. Случай необычного течения рецидивирующего полихондрита. Клиническая медицина. 1999;(9):54-5 [Komarov VT, Khichina NS. The case of an unusual course of recurrent polychondritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 1999;(9):54-5 (In Russ.)].
9. Заигрова НК, Лазарева ОЮ, Долженкова ЕА. Клинический случай рецидивирующего полихондрита у больного сублейкемическим миелозом. Земский врач. 2015;25(1):59-62 [Zaigrova NK, Lazareva OYu, Dolzhenkova EA. Clinical case of recurrent polychondritis in a patient with subleukemic myelosis. *Zemskiy Vrach*. 2015;25(1):59-62 (In Russ.)].
10. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and review of the literature. *Pearson. Medicine (Baltimore)*. 1976;(55):47-52. doi: 10.1097/00005792-197605000-00001
11. Baretto SN, Oliveira GN, Michet CJ, et al. Multiple cardiovascular complications in a patient with relapsing polychondritis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(9):971-4. doi: 10.1016/S0025-6196(11)62266-0
12. Тюрин ВП, Мезенова ТВ. Успешная диагностика и лечение рецидивирующего полихондрита. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2006;3(2):37-43 [Tyurin VP, Mezenova TV. Successful diagnosis and treatment of recurrent polychondritis. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2006;3(2):37-43 (In Russ.)].
13. Черняк ВИ, Савельев АИ, Погромов АП. Рецидивирующий полихондрит. Клиническая медицина. 2014;92(11):22-8 [Chernyak VI, Savel'ev AI, Pogromov AP. Recurrent polychondritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;92(11):22-8 (In Russ.)].
14. Сайковский РС, Бабак ВВ, Григорьева МА. Рецидивирующий полихондрит. Случай из практики. Клиническая практика. 2011;(4):44-9 [Saykovskiy RS, Babak VV, Grigor'eva MA. Recurrent polychondritis. Case study. *Klinicheskaya Praktika*. 2011;(4):44-9 (In Russ.)].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке

Воробьева Л.Д.¹, Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹,
Белоусова Т.А.², Лопатина Н.Е.¹, Сажина Е.Г.¹, Серикова Г.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра кожных и венерических болезней, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
2119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева;
evagolland@gmail.com

Contact: Lyubov Vorobyeva;
evagolland@gmail.com

Поступила 21.06.18

Долгое время считали, что токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — это тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. Однако в конце 70-х годов прошлого века были впервые описаны кожные изменения при системной красной волчанке (СКВ) в виде ТЭН. В настоящее время в англоязычной литературе опубликованы сообщения о 30 случаях такого поражения при СКВ. Нами представлено клиническое наблюдение ТЭН как непосредственного проявления СКВ; впервые в отечественной клинической практике при данном состоянии описан положительный опыт применения не только внутривенного иммуноглобулина, но и ритуксимаба с хорошим терапевтическим эффектом.

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз; системная красная волчанка; клиническое наблюдение; внутривенный иммуноглобулин; ритуксимаб.

Для ссылки: Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):785-790.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AS A VARIANT OF SEVERE SKIN LESIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Vorobyeva L.D.¹, Aseeva E.A.¹, Solovyev S.K.¹, Belousova T.A.², Lopatina N.E.¹, Sazhina E.G.¹, Serikova G.V.¹

Toxic epidermal necrolysis (TEN) has been long believed to be the most severe manifestation of drug allergy. However, cutaneous changes as TEN in systemic lupus erythematosus (SLE) were first described in the late 1970s. As of now, the English-language literature published reports of 30 cases of such lesions in SLE. This paper describes a clinical case of TEN as a direct manifestation of SLE; the positive experience has been first depicted in using not only intravenous immunoglobulin, but also rituximab with a good therapeutic effect in Russian clinical practice.

Keywords: toxic epidermal necrolysis; systemic lupus erythematosus; clinical case; intravenous immunoglobulin; rituximab.

For reference: Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Toxic epidermal necrolysis as a variant of severe skin lesions in systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):785-790 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-785-790

В своей практике врач-ревматолог очень часто сталкивается с необходимостью проведения дифференциальной диагностики различных поражений кожи. Действительно, псориаз и псориатический артрит, системная склеродермия, васкулиты и системная красная волчанка (СКВ) требуют от ревматолога определенных дерматологических знаний. Одними из тяжелых заболеваний, потенциально опасных для жизни пациента любого возраста, являются синдром Стивенса–Джонсона (СДС) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), известный в литературе как синдром Лайелла. По некоторым данным, от СДС погибает до 5% пациентов, среди больных ТЭН летальность в некоторых случаях может достигать 50% [1, 2]. До настоящего времени нет четкого понимания, выступают ли эти синдромы проявлением одной болезни или разных патологических состояний. Первым был описан в литературе в 1866 г. F. Hebra и соавт. СДС, который в начале рассматривался как крайне тяжелый вариант многоформной эритемы, а через 50 лет получил свое нынешнее название. Проявление

ТЭН впервые изложены в работе А. Lyell (1956), в связи с чем ТЭН получил название синдрома Лайелла [3]. Долгое время считали, что ТЭН — тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. По современной номенклатуре терминов, вышеназванные синдромы объединяются в общую нозологию, известную в литературе под названием «синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз» (СДС–ТЭН) [4]. Основопологающий критерий современной классификации СДС–ТЭН — размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности кожи пациента (в процентах). Соответственно выделяют три формы (клинических варианта) заболевания: 1) СДС (или малая форма ТЭН) — отслойка 1–10% эпидермиса с преимущественным поражением верхних и нижних конечностей; 2) промежуточная форма, или overlap, — отслойка эпидермиса захватывает 10–30% поверхности кожи; 3) ТЭН — отслойка эпидермиса >30% поверхности кожи (поражение туловища, верхних и нижних конечностей и слизистых оболочек) [5].

Провоцирующими факторами развития СДС–ТЭН являются инфекции, лекарственные средства, злокачественные заболевания, неустановленные факторы (идиопатический СДС–ТЭН). Среди инфекционных возбудителей лидируют вирусы: вирус простого герпеса I и II типов, аденовирус, вирус Коксаки В5, ЕСНО-вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита А и В, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиовирус. Из бактерий наибольшее значение имеют *Mycoplasma pneumoniae*, протей, сальмонелла, туберкулезная палочка, возбудитель пситтакоза, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния, микрогрибы (возбудители кокцидиоидомикоза, дерматофитоза, гистоплазмоза), возможно также участие некоторых простейших. В основе развития индуцированного лекарственными средствами СДС–ТЭН лежит применение антибактериальных средств, прежде всего антибиотиков (фторхинолоны, пенициллины, макролиды, хлорамфеникол) и сульфаниламидов (котримоксазол), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота), противосудорожных средств (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), аллопуринола. Редко причиной может быть использование местных и системных форм глюкокортикоидов (ГК) [6–8].

Патогенез ТЭН остается во многом неясным. Предполагается, что повреждение тканей обусловлено развитием иммунокомплексных реакций гиперчувствительности III типа с участием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, продуцирующих большое количество провоспалительных медиаторов, что приводит к апоптозу кератиноцитов, образованию булл и эпидермальному некролизу [9].

Клинически СДС–ТЭН характеризуется буллезным поражением кожи и слизистых оболочек с отслоением эпидермиса и образованием обширных эрозий в результате вскрытия и слияния пузырей. Буллезные высыпания на коже обычно сочетаются с эритематозными и геморрагическими пятнами. Преимущественная локализация кожного процесса – туловище и лицо. Вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек с образованием одной или нескольких эрозий – обязательный признак СДС–ТЭН. Для СДС–ТЭН не характерны жалобы на зуд. Основная жалоба, которую предъявляют пациенты в период разгара болезни, – генерализованная боль, ассоциированная с высыпаниями. Через обширные очень болезненные эрозивные поверхности пропотевает большое количество жидкости. У взрослого пациента с ТЭН в первую неделю заболевания потери воды через поврежденную кожу составляют 2–4 л в сутки. Некроз эпидермиса с последующим отслоением его от дермы – патогномичный признак ТЭН. Для ТЭН характерен положительный симптом (феномен) Никольского: а) при потягивании за обрывок покрывки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизменной коже рядом с пузырем; б) при скользящем надавливании на кожу легко происходит отслоение эпидермиса от подлежащей поверхности. Эпидермис отслаивается даже при трении пальцем здоровых на вид участков кожи, расположенных как между пузырями или эрозиями, так и вдали от очагов поражения. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки. Особенно страдают дыхательная система, желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система. Эрозивное пора-

жение слизистых оболочек часто предшествует эпидермальному некролизу. За 1–3 дня до манифестации кожных повреждений поражается конъюнктура глаз. Возникают изъязвления слизистой оболочки полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов, в связи с чем пациенты с трудом открывают рот и не в состоянии принимать пищу и пить воду. При тотальном поражении развивается язвенно-некротический стоматит. Губы отечны, покрыты геморрагическими корочками, на месте вскрывшихся пузырей – болезненные кровоточащие эрозии с серовато-белыми полосками некротизированного эпителия. Могут наблюдаться также эрозии слизистых оболочек влагалища, уретры, ануса. При ТЭН обычно преобладает поражение кожи, однако возможны глубокие язвенно-некротические изменения и отслоение слизистых оболочек гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, уретры. Тубулярный некроз приводит к развитию острой почечной недостаточности. Нередко наблюдаются выпадение волос, ресниц и бровей, отхождение ногтевых пластинок на кистях и стопах. В связи с обширностью поражения кожного покрова и утратой защитной функции кожи и слизистых оболочек неизбежны инфекционные осложнения, наиболее частое из них – развитие пневмонии. Самые частые причины летальных исходов: обезвоживание, водно-электролитные нарушения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис [10, 11].

Кожные проявления при СКВ в виде ТЭН описаны в конце 70-х годов прошлого века. В 1981 г. J. Gilliam и R. Sontheimer [12, 13] внесли данный вид некролиза в классификацию острой кожной красной волчанки. С 2012 г. он внесен в диагностические критерии СКВ SLICC 2012 г. При СКВ ТЭН служит непосредственным проявлением данного заболевания, возникает на пике высокой иммунологической активности, ассоциирован с высокими титрами антинуклеарного фактора, антител к Ro/SSA и нередко сопровождается повышением уровня ревматоидного фактора. В зарубежной литературе описано около 30 случаев данного поражения кожи.

Приводим описание больного СКВ с обширным поражением кожных покровов и слизистых оболочек в виде ТЭН, служащего проявлением острого генерализованного некротического кожного-слизистого синдрома при острой СКВ.

Пациент М., 20 лет, по национальности цыган, госпитализирован в стационар ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 22.03.17. На момент поступления сбор анамнеза был затруднен, так как пациент не мог говорить за счет выраженного болевого синдрома, связанного с язвенным поражением слизистой оболочки ротовой полости, губ и постоянного слюнотечения. Поэтому жалобы и анамнез заболевания на момент поступления были собраны со слов матери и брата пациента.

Дебют заболевания с конца ноября 2016 г., когда появились боли в суставах и мышцах, лихорадка, боль в горле, кашель. В поликлинике по месту жительства в г. Брянске был поставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, трахеит, по поводу чего назначены муколитики, НПВП – без эффекта. У пациента сохранялись лихорадка до 38,5–39,0 °С, боль в мышцах и суставах. С января 2017 г. появился артрит суставов кистей, коленных и локтевых суставов. При госпитализации в терапевтическое отделение

ние больницы г. Брянска отмечалось снижение уровня гемоглобина до 72 г/л, лейкоцитов до $3,6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 54 мм/ч, в общем анализе мочи белок 1,65 г/л, лейкоцитов 8–10 в поле зрения. Суточная протеинурия 1,32 г. По данным иммунологического анализа крови: антитела к ДНК (аДНК) >240 МЕ/мл, АНФ – 1:10240. По данным инструментальных методов обследования: эхокардиография (ЭхоКГ) – расширены левые отделы сердца, снижена глобальная сократительная способность миокарда, гипертрофия стенок левого желудочка, в полости перикарда небольшое количество жидкости, митральная регургитация 1–2-й степени, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, легочная гипертензия. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – без патологии, компьютерная томография ОГК – без очаговой патологии, визуализируются множественные лимфатические узлы (подмышечные, средостения, забрюшинные), но нормальных размеров. На основании проведенного исследования в терапевтическом отделении больницы был поставлен следующий диагноз: СКВ, острое течение, 2-я степень активности – полинейропатия, полиартромиалгии, анемия, лейкопения, нефропатия, миокардиодистрофия, гидроперикард, лимфаденопатия, острый токсический гепатит с незначительным цитолезом без холестаза, хронический фарингит. Был назначен преднизолон 40 мг/сут, гидроксихлорохин (доза неизвестна), витамины В₆ и В₁₂, пентоксифиллин и реополиглюкин внутривенно (в/в) капельно, омепразол, ксефокам, фенозепам. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры, уменьшения болей в суставах, в связи с чем пациент был выписан домой. После выписки с 22.02.17 продолжал прием преднизолона 40 мг/сут, но сохранялись боли в ногах, онемение, было трудно и больно ходить, в связи с чем пациент принимал парацетамол, ксефокам, мелоксикам, найз (дозы неизвестны). С 10 марта пациент самостоятельно снизил дозу преднизолона до 35 мг/сут. С 12 марта возобновилась лихорадка до 38 °С; 14–15 марта появились первые высыпания в полости рта, с постепенным распространением на губы, лицо, уши, волосистую часть головы и далее на спину, грудную клетку, плечи и половые органы на фоне сохраняющейся лихорадки до 38–39 °С. Из Брянска больной отправлен в Москву на машине скорой помощи. Госпитализирован с приема 22.03.17. При поступлении состояние крайне тяжелое из-за выраженного кожного синдрома с явлениями ТЭН (поражение кожи туловища, лица, волосистой части головы, конечностей – больше верхних), массивного поражения слизистых оболочек (пациент не мог говорить, глотать за счет стоматита, язвенно-некротического глоссита, гингивита, хейлита, выявились заеды), отмечались боли в ногах и отсутствие чувствительности за счет полинейропатии (не мог вставать, ходить, передвигался с посторонней помощью на каталке), лихорадка до 38–39 °С.

При осмотре: пациент пониженного питания, отеков нет, кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. На коже лица, волосистой части головы, губ, ушных раковин, шеи, передней поверхности грудной клетки (верхние отделы), спины, плеч – язвенно-некротические

дефекты, местами покрытые плотными корками (поражение поверхностное – уровень дермы), на мошонке и половом члене – участки поражения в виде довольно обширных эрозий. Хейлит с отеком красной каймы губ, язвами и корочками, эрозии в углах рта. При осмотре зева (осмотр был затруднен, так как рот полностью не открывал, язык вынуть полностью не мог из-за боли) отмечались множественные эрозии на слизистой оболочке преддверия рта, деснах, боковых поверхностях щек. Эрозии, отек и гиперемия по краю языка. Отмечается алопеция на волосистой части головы. Не глотает и практически не говорит из-за боли; отмечается слюнотечение (рис. 1). Гипотрофия мышц конечностей. Болезненность при пальпации коленных, плечевых, локтевых суставов и мелких суставов кистей. Припухлости при осмотре суставов не отмечалось. Движения в них в полном объеме. Сглаженность физиологических изгибов позвоночника, плоскостопие. Укорочение перкуторного звука ниже лопатки слева и справа (ниже на одно ребро). Над всеми полями дыхание везикулярное, ослабленное в нижнезадних отделах с обеих сторон. Хрипы не выслушиваются. Границы сердца расширены влево, тоны приглушены, ритмичны. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) – 96 в минуту, пульс ритмичный, живот мягкий и безболезненный, пальпация затруднена (больной был осмотрен сидя, поскольку не мог лечь из-за поражения кожи спины). Клинически – синдром полинейропатии, гиперестезия кожных покровов (больше – нижних конечностей). При лабораторном обследовании: СОЭ – 43 мм/ч, гемоглобин – 81 г/л, лейкоциты – $5,2 \cdot 10^9$ /л, креатинин – 143 г/л, α -амилаза – 83 Ед/л, калий – 4,5 ммоль/л, С-реактивный белок – 27,9 мг/дл, аДНК >300 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1/640, антитела к Sm (aSm) – 71,9, С3 – 0,57 г/л. В общем анализе мочи белок – 0,3 г/л, в анализе мочи по Нечипоренко выявлены эритроциты 68 тыс/мл. Консультирован неврологом: сенсомоторная полинейропатия, дерматологом и иммунологами – подтвержден ТЭН.

На момент госпитализации индекс активности SLEDAI-2K составляет 38 баллов, индекс повреждения (ИП SLICC=0) при поступлении не выявлен. Диагноз был сформулирован следующим образом: СКВ, остро по началу течения, активность высокая (SLEDAI=38) с поражением кожи (ТЭН, диффузная алопеция), сосудов (язвенное поражение кожи лица, ушных раковин, волосистой части головы), слизистых оболочек (ТЭН, язвенный стоматит, глоссит, хейлит, эзофагит), суставов и мышц (неэрозивный артрит в анамнезе, полиартралгии и полимиалгии, ми-



Рис. 1. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек пациента М. при поступлении

озит), почек (волчаночный нефрит), периферической нервной системы (дистальная смешанная симметричная полинейропатия), высокая иммунологическая активность (аДНК, аSm, гипокомплементемия, прямая реакция Кумбса позитивная), анемия, АНФ-Нер2-тест – положительный. Осложнения: стероидозависимость, стероидный сахарный диабет, субкомпенсация. Сопутствующие заболевания: двусторонняя пневмония от 10.04.17, слева – нижнедолевая плевронпневмония (крупозная), справа – очаговая прикорневая в сегменте S10.

Принимая во внимание очень высокую активность СКВ, язвенно-некротический васкулит, поражение почек и периферической нервной системы и невозможность назначения цитостатиков из-за распространенного кожно-слизистого синдрома с обширными раневыми поверхностями рекомендовано по жизненным показаниям проведение пульс-терапии высокими дозами ГК с последующим назначением ритуксимаба 1000 мг, проведение симптоматической терапии с коррекцией электролитных и белковых нарушений, купирование болевого синдрома в/в, местное лечение слизи-

стых оболочек и кожи, назначение антибиотиков, внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), гидроксихлорохина, парентерального питания (так как пациент не может есть из-за массивного поражения слизистых оболочек и боли при глотании). Доза ГК в таблетированной форме оставлена прежняя. Лечение было проведено в следующем объеме: метипред 32 мг/сут, с 21.04.17 – преднизолон 40 мг/сут, пульс-терапия: солумедрол (суммарная доза 5365,5 мг) и дексаметазон (суммарная доза 372 мг), гидроксихлорохин – 400 мг/сут, ритуксимаб 1000 мг в/в дважды с интервалом в 2 нед, ВВИГ – габриглобин 5 г и имбиоглобулин 12,5 г, противогрибковая терапия флуконазолом 150 мг/сут в течение 21 дня, эритроцитарная масса – 2 дозы. С целью обезболивания – промедол в/в, трамадол в/в и в таблетках. Для обработки пораженных участков кожи и слизистых оболочек использовались: хлоргексидин, мирамистин, кандид, метрогил, полькортолон ТС аэрозоль, тридерм, аркогол, депантенол, воскопран с метилурацилом.

Через 4 нед от начала лечения отмечалась полная эпителизация кожных покровов и слизистых оболочек (рис. 2) Значительно снизилась иммунологическая активность и нормализовался уровень компонентов комплемента (рис. 3)

При выписке индекс активности SLEDAI-2K составлял 20 баллов, однако к этому моменту у пациента имелись органичные повреждения (ИП SLICC = 1) за счет развития стероидного сахарного диабета.

Пациент был повторно госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой через 6 мес. На бывших участках пораженных кожных покровов отмечается гиперпигментация (рис. 4). В течение последнего времени получал только метипред 14,5 мг/сут. По данным лабораторных исследований обращает на себя внимание сохранение гематурии. В иммунологическом анализе крови сохраняется небольшое повышение титров АНФ (1/640). Дозу метипреда рекомендовано снижать постепенно до 8 мг/сут и присоединить, учитывая сохранение гематурии в рамках волчаночного нефрита, микрофенолата мофетил 2 г/сут. Индекс активности SLEDAI-2K составлял 4 балла.



Рис. 2. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек пациента М. через 4 нед

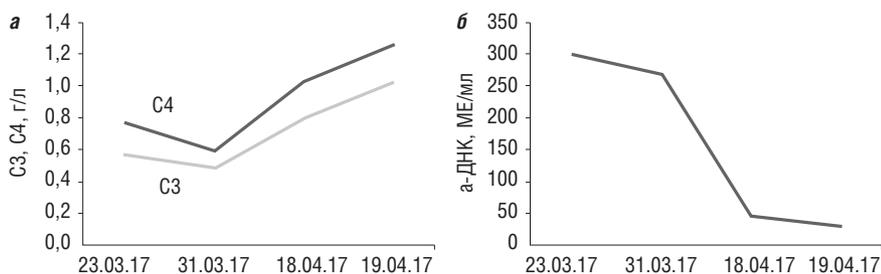


Рис. 3. Динамика иммунологических показателей на фоне лечения. а – С3- и С4-компоненты комплемента; б – аДНК



Рис. 4. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек пациента М. через 6 мес

Первые упоминания ТЭН как проявления СКВ в англоязычной литературе встречаются в 1977 г. [14, 15]. С 1984 г. при описании клинических случаев авторы определяли СКВ, наряду с лекарственными препаратами (фенитоин, тетрациклин), как этиологический кофактор развития ТЭН [16, 17]. В 1987 г. ТЭН был впервые описан как самостоятельный вариант течения СКВ, при этом у пациента отмечались низкий уровень комплемента и положительный волчаночный тест (lupus band test) при исследовании кожи с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ) кожи [18].

ТЭН развивается в результате накопления иммунного реагента на базальной мембране кожи или дермального васкулита. При СКВ данное поражение кожи относится к группе острых синдромов апоптотического панэпидермолиза (Acute Syndrome of Apoptotic Pan-Epidermolysis – ASAP), которые характеризуются острым и массивным расщеплением эпидермиса в результате апоптотического поражения эпидермальных базальных клеток. К данной группе также относятся такие заболевания, ассоциированные с ТЭН, как болезнь «трансплантат против хозяина», псевдопорфирия, ВИЧ-инфекция [19–21]. При этом W. Ting и соавт. [20] отмечают, что поражение слизистых оболочек в случае ТЭН при СКВ протекают гораздо легче, чем при «классическом» лекарственно-индуцированном ТЭН. ТЭН при СКВ часто возникает на участках, больше всех подвергшихся ультрафиолетовому облучению. Также пациенты с СКВ при данном поражении кожных покровов и слизистых оболочек имеют высокий уровень антител к Ro, La и ДНК. Кроме того, достаточно часто поражение кожи сочетается с люпус-нефритом, полиартритом и серозитами [23].

Для подтверждения наличия ТЭН в рамках СКВ показано исследование биоптата кожи с помощью НРИФ. Для ТЭН характерен базальный некроз в эпидермисе и преимущественно лимфоцитарный инфильтрат в дерме. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется свечение в области дермо-эпидермального стыка за счет отложения депозитов IgG3 и комплемента, а также выявляются аутоантитела. Однако эти изменения необходимо дифференцировать с герпетическим дерматитом Дюринга, пемфигусом, многоформной эритемой, с буллезным эпидермолизом (обнаруживаются мембранные антитела к коллагену 7-го типа) [23, 24]. При дерматите Дюринга определяются субэпидермальное расположение пузырей, заполненных эозинофилами, нейтрофильные инфильтраты в папиллярном слое дермы и отложение IgA в области верхушек сосочков дермы при иммунофлюоресцентном исследовании. При пемфигусе выявляется внутриэпидермальное расположение пузырей и фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции всех слоев эпидермиса. Гистологическая картина многоформной эритемы характеризуется лимфоцитарным инфильтратом в зоне дермо-эпидермального соединения с экзоститозом в эпи-

дермис, вакуольной дегенерацией базально-клеточного слоя, образованием очаговых щелей в пограничной дермо-эпидермальной зоне. Результаты НРИФ отрицательные или неспецифические, иногда наблюдается свечение IgM вокруг сосудов дермы [25].

Основная терапия ТЭН при СКВ, наряду с использованием ГК, заключается в применении высоких доз ВВИГ. Считается, что апоптоз кератиноцитов связан рецептором Fas и Fas-лигандом (FasL), а ВВИГ, связываясь с Fas, предотвращает его взаимодействие с FasL и последующий апоптоз [27, 28]. По данным литературы, эффективные дозы ВВИГ варьируют от 0,8 до 2 г/кг в сутки в течение 4–5 дней, однако сами авторы говорят о целесообразности проведения дополнительных исследований для определения эффективности данной тактики [28, 29]. Применение ГК эффективно только в ранней стадии развития заболевания и рекомендовано в сочетании с ВВИГ. Однако данные по их применению достаточно противоречивы в связи с тем, что они могут способствовать увеличению смертности при данном состоянии [30]. С переменным успехом в лечении ТЭН, ассоциированного с СКВ, применялись плазмаферез, циклофосфан и циклоспорин А. Также имеются единичные сообщения об использовании дапсона при этой патологии [29, 31].

Таким образом, ТЭН у пациентов с СКВ является достаточно сложным для диагностики состоянием. Это обусловлено гетерогенностью клинической картины и необходимостью исключения других причин ТЭН, поскольку пациенты с СКВ принимают обширный спектр лекарственных препаратов. Развитие этого патологического процесса у больных СКВ сопряжено с высоким риском смертности. В настоящее время накапливаются доказательства эффективности ВВИГ у таких пациентов, однако общепринятого подхода к лечению пока не существует. Отсутствие единых диагностических критериев, разнообразие клинических проявлений, сложность определения этиологических факторов, а также отсутствие перспективных исследований по диагностике и лечению ТЭН у пациентов с СКВ обуславливают необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Наш опыт показал, что терапия ритуксимабом может конкурировать с применением высоких доз ВВИГ и, возможно, будет весьма перспективной в ведении таких пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272–85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens – Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J.* 2002;8(1):5.
- Letko E, Papaliodis GN, Daoud YJ, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allerg Asthma Immunol.* 2005;94(4):419–36. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X
- Sharma VK, Jerajani HR, Srinivas CR, et al. Proposed IADVL Consensus Guidelines 2006: Management of Stevens–Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). New Delhi: IADVL's Therapeutic Guidelines Committee; 2008.

5. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600–9. doi: 10.1056/NEJM199512143332404
6. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):241–53. doi: 10.1111/j.1365–2133.2005.06721.x
7. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Investigat Dermatol.* 2006;126:243–57. doi: 10.1038/sj.jid.5700008
8. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000;83:347–52. doi: 10.1136/adc.83.4.347
9. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Orphan J Rare Dis.* 2010;5:39–40. doi: 10.1186/1750-1172-5-39
10. Жерносек ВФ, Дюбкова ТП. Синдром Стивенса–Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть I. Определение, этиология, патогенез, клинические проявления, системное лечение. Педиатрическая фармакология. 2011;8(1):30–8 [Zhernosek VF, Dyubkova TP. Stevens–Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis in children. Part I. Definition, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, systemic treatment. *Pediatricheskaya Farmakologiya.* 2011;8(1):30–8 (In Russ.)].
11. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy.* 2007;62:527–31. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01295.x
12. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE [Review]. *Clin Rheum Dis.* 1982;8:207–18.
13. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 1985;3:58–68. doi: 10.1016/0738-081X(85)90078-1
14. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B. Current Perspectives on Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2017 Nov 29;54(1):147–76. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z
15. Gilliam IN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Contin Educ Fam Phys.* 1977;6:34–70.
16. Sayag J, Mongin M, Weiller PJ, et al. Toxic epidermal necrolysis in acute disseminated lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol.* 1980;107(11):1077–81.
17. Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):973–8. doi: 10.1016/S0190-9622(84)80317-5
18. Burge SM, Dawber RP. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus [letter]. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:665–6. doi: 10.1016/S0190-9622(85)80447-3
19. Bielsa I, Herrero C, Font J, Mascaro JM. Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis [letter]. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(6):1265–7. doi: 10.1016/S0190-9622(87)80031-2
20. Ting W, Stone M, Racila D, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus.* 2004;13(12):941–50. doi: 10.1191/0961203304lu2037sa
21. Mutasim DF. Severe subacute cutaneous lupus erythematosus presenting with generalized erythroderma and bullae. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:947–9. doi: 10.1067/mjd.2003.244
22. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, et al. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1099–108. doi: 10.1016/0895-4356(95)00004-N
23. Maldelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: A novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:525–9. doi: 10.1067/mjd.2003.107
24. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol.* 1993;100:285–345. doi: 10.1111/1523-1747.ep12355210
25. Махнева НВ, Давиденко ЕБ, Белецкая ЛВ. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки. Альманах клинической медицины. 2014;34:9–14 [Makhneva NV, Davidenko EB, Beletskaya LV. On the problem of diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny.* 2014;34:9–14 (In Russ.)].
26. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol.* 2000;41(4):234–7. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00426.x
27. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490–3. doi: 10.1126/science.282.5388.490
28. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Advances in immunology: immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001;345(10):747–55. doi: 10.1056/NEJMra993360
29. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: Our current understanding. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:543–9. doi: 10.1016/j.intimp.2005.11.012
30. Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1475–84. doi: 10.1056/NEJM199511303332207
31. Roujeau JC, Stern RS. Medical progress: severe adverse cutaneous reactions to drugs. *NEJM.* 1994;331(19):1272–85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906

Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями

Храмов А.Э.¹, Макаров М.А.¹, Макаров С.А.¹,
Амירджанова В.Н.¹, Рыбников А.В.¹, Павлов В.П.¹, Аскеров А.А.²

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²N.I. Pirogov
Russian Research
Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522; ²1,
Ostrovityanov St.,
Moscow 117997

Контакты: Александр
Эдуардович Храмов;
khramov_doctor@mail.ru

Contact: Aleksandr
Khramov;
khramov_doctor@mail.ru

Поступила 31.08.18

Хирургическое лечение пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) связано с повышением риска осложнений, обусловленных наличием воспалительного процесса, длительной терапией глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами, сниженной физической активностью, тяжестью функциональных нарушений и выраженным остеопорозом. Все это способствует повышению риска интраоперационных осложнений, в том числе и перипротезных переломов.

Цель исследования — провести сравнительный анализ интраоперационных перипротезных переломов большого вертела, вертлужной впадины и проксимального отдела бедренной кости при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ТЭТС) у пациентов с РЗ.

Материал и методы. В период с 1998 по 2017 г. было выполнено 1569 операций эндопротезирования ТБС у больных РЗ, в том числе 464 у пациентов с ревматоидным артритом (РА), 396 с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) и системной красной волчанкой (СКВ) и 709 с остеоартритом (ОА).

Результаты и обсуждение. Всего диагностировано 68 (4,33%) перипротезных переломов при ТЭТС, 23 (4,96%) из них — у пациентов с РА, 27 (6,82%) — с ЮРА и СКВ, 18 (2,54%) — с ОА; 42 пациентам с перипротезными переломами (61,8%) был произведен остеосинтез. При статистическом анализе полученных данных выявлено достоверно большее число осложнений в группе больных РА и ЮРА с СКВ ($p < 0,005$).

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что риск перипротезных переломов выше у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями, включая РА, ЮРА и СКВ. Эти больные требуют особого подхода, который заключается в медикаментозной коррекции нарушенного костного метаболизма и правильном индивидуальном подборе компонентов эндопротеза с учетом анатомических особенностей пациентов, а также бережном обращении с костью во время операции.

Ключевые слова: эндопротезирование; эндопротезирование тазобедренного сустава; ревматические заболевания; ревматоидный артрит; осложнения; перипротезные переломы.

Для ссылки: Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):791-796.

INTRAOPERATIVE PERIPROSTHETIC FRACTURES DURING TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Khramov A.E.¹, Makarov M.A.¹, Makarov S.A.¹,
Amirdzhanova V.N.¹, Rybnikov A.V.¹, Pavlov V.P.¹, Askerov A.A.²

Surgical treatment in patients with rheumatic diseases (RDs) is associated with the higher risk of complications due to the presence of the inflammatory process, to long-term therapy with glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs, and biologic agents (BA), to decreased physical activity, and the severity of functional disorders, and to obvious osteoporosis. All this increases the risk of intraoperative complications, including periprosthetic fractures.

Objective: to comparatively analyze intraoperative periprosthetic fractures of the greater trochanter, acetabulum, and proximal femur during total hip arthroplasty (THA) in patients with RDs.

Subjects and methods. From 1998 till 2017, a total of 1569 THA were performed in patients with RA, including 464 patients with rheumatoid arthritis (RA), 396 with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and systemic lupus erythematosus (SLE), and 709 with osteoarthritis (OA).

Results and discussion. Periprosthetic fractures after THA were diagnosed in a total of 68 (4.33%) patients, including 23 (4.96%) patients with RA, 27 (6.82%) with JRA and SLE, and 18 (2.54%) with OA; 42 (61.8%) patients with periprosthetic fractures underwent osteosynthesis. Statistical analysis of the findings revealed significantly higher rates of complications in patients with RA and JRA with SLE ($p < 0.005$).

Conclusion. The findings confirm that the risk of periprosthetic fractures is higher in patients with inflammatory diseases, including RA, JRA, and SLE. These patients require a special approach that involves medical correction of impaired bone metabolism and proper individual selection of endoprosthetic components, by taking into account the anatomical features of female patients and delicate bone handling during surgery.

Keywords: total hip arthroplasty; rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; complications; periprosthetic fractures.

For reference: Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Intraoperative periprosthetic fractures during total hip arthroplasty in patients with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):791-796 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-791-796

Хронические аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания (РЗ), и в частности ревматоидный артрит (РА), приводят к необратимым деструктивным изменениям не только мелких, но и крупных суставов. Нередко единственным способом вернуть пациенту двигательную активность, улучшить функциональное состояние и качество жизни является хирургическое лечение [1]. По мнению E. Seki и соавт. [2], несмотря на успехи медикаментозного лечения, нуждаемость пациентов с РЗ в хирургическом лечении остается высокой. Так, по данным разных авторов, несмотря на то что раннее и активное использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) положительно сказывается на отдаленных результатах [3–5], на сегодняшний день 30–58% пациентов с РЗ подвергаются ортопедическим операциям [6]. Среди всех методов хирургического лечения тотальное эндопротезирование суставов, в первую очередь коленного (ТЭКС) и тазобедренного (ТЭТС), является наиболее распространенным и эффективным способом уменьшения боли и улучшения функционального состояния больных [7–9]. По данным Шведского национального регистра, из всех операций на суставах нижних конечностей при РА 47% составили операции по эндопротезированию [10]. Оперативное лечение крупных суставов нижних конечностей при аутоиммунных воспалительных заболеваниях имеет свои особенности в связи с тяжестью соматического состояния больных и сопутствующей антиревматической терапией глюкокортикоидами (ГК), БПВП, в том числе цитостатиками, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Снижение качества костной ткани, обусловленное выраженным остеопорозом (ОП), может отрицательно влиять на исход оперативного лечения, создавая угрозу развития перипротезных переломов.

Перипротезные переломы могут возникать как во время операции по установке эндопротеза, так и в разные периоды после операции в результате падений или других травм [11]. Перипротезные переломы могут быть связаны с техническими дефектами установки ножки, неравномер-

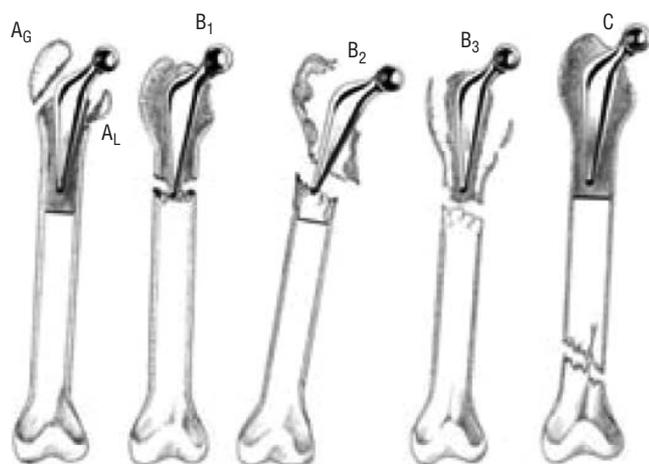


Рис. 1. Ванкуверская классификация [18]. А_G – перелом большого вертела; А_L – перелом малого вертела (ножка стабильна); В₁ – перелом на уровне ножки (ножка стабильна, кость хорошего качества); В₂ – перелом на уровне ножки (ножка не стабильна, кость хорошего качества); В₃ – перелом на уровне ножки (ножка не стабильна, кость плохого качества); С – перелом ниже уровня ножки (ножка стабильна)

ным распределением нагрузки на границе эндопротез–кость, локальным и системным ОП, увеличением доли пожилых людей в популяции, асептическим расшатыванием компонентов эндопротеза, ревизионными операциями [12, 13]. Частота возникновения интраоперационных переломов бедренной кости, по данным литературы, при первичном эндопротезировании составляет 3–5,4% для бесцементных ножек и 1,2% для цементных, а при ревизионном периоде увеличивается до 18–30% [14]. В послеоперационном периоде переломы около ножки эндопротеза встречаются в 1–6% случаев [15]. Относительный риск возникновения перипротезных переломов у пациентов старше 70 лет возрастает в 4,7 раза [16]. Смертность больных с перипротезными переломами в течение первого года достигает 11%, что вчетверо выше, чем летальность больных той же возрастной группы, у которых переломов не было (2,9%) [17].

В 1995 г. С.Р. Duncan и В.А. Masri [18] была предложена Ванкуверская классификация перипротезных переломов бедра (рис. 1).

Выделены три типа перипротезных переломов. Особое внимание уделено качеству кости и стабильности ножки. На основании этой классификации разработана тактика лечения. Выделены типы повреждений, не требующих хирургического вмешательства, и переломы, подлежащие оперативному лечению. В зависимости от стабильности ножки определены показания к ревизии с ее заменой или определенному виду остеосинтеза. Эта классификация наиболее удобна для практического использования и, как следствие, наиболее часто употребляется в практике [19]. В настоящее время для лечения перипротезных переломов применяют следующие методы:

1. Консервативное лечение. Показанием к нему считают перипротезные переломы типа А и В₁, так как при них сохраняется первичная стабильность ножки эндопротеза.

2. Остеосинтез серкляжными швами. Показанием к такому способу фиксации служат интраоперационные перипротезные переломы типа А. В этом случае серкляж функционирует в качестве стяжки, трансформируя силы растяжения в силы компрессии.

3. Остеосинтез пластинами. Показанием являются переломы типов В₂ и С. В ходе операций особое внимание уделяется анатомичной репозиции для восстановления формы костномозгового канала с учетом возможности последующей ревизии.

4. Остеосинтез длинными ревизионными ножками. Остеосинтез с использованием длинного ревизионного бедренного компонента выполняется при значительном разрушении проксимального отдела бедренной кости, приводящем к потере первичной стабильности стандартной ножки протеза (типы В₂, В₃) [20].

В настоящей работе нами была поставлена цель провести сравнительный анализ интраоперационных перипротезных переломов большого вертела, вертлужной впадины и проксимального отдела бедренной кости при ТЭТС у пациентов с РЗ.

Материал и методы

В исследование включены взрослые пациенты с РА, остеоартритом (ОА), системной красной волчанкой (СКВ) и ювенильным РА (ЮРА), которым проведено 1569 ТЭТС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2017 г. Пациентам с РА (I группа) выполнено 464 ТЭТС, при СКВ и ЮРА (II группа) – 396, при ОА (группа сравне-

ния) – 709 ТЭТС. Учитывались перипротезные переломы, произошедшие во время операции.

Средний возраст пациентов с РА на момент операции составил $54,0 \pm 11,2$ года. Большинство из них (68,3%) имели умеренную или низкую активность заболевания (DAS28 в среднем составлял 3,36). БПВП принимали 78,3% больных; 60,9% из них – метотрексат в средней дозе 12,5 мг в неделю. ГК длительно получали 43,5% больных, в средней дозе 7,5 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). Метотрексат и ГК в периоперационном периоде не отменялись, пациенты продолжили их прием в прежней дозе.

Средний возраст пациентов с СКВ и ЮРА (II группа) был $31,0 \pm 13,2$ года. Большинство (55,6%) принимали БПВП, в том числе метотрексат в средней дозе 12,5 мг в неделю – 22,2%. ГК получали 48,1% больных, в средней дозе 7,5 мг в сутки (в пересчете на преднизолон); 18,5% пациентов производилось лечение ГИБП (ингибиторы фактора некроза опухоли α , анти-В-клеточные препараты, блокаторы рецепторов интерлейкина 6). ГИБП на время оперативного лечения отменялись.

Средний возраст больных ОА (III группа сравнения) составил $56,0 \pm 11,7$ года. Они имели III–IV рентгенологические стадии по Kellgren. Больные до операции принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Результаты

В общей сложности произошло 68 интраоперационных перипротезных переломов (4,33%).

У больных I и II групп они встречались достоверно чаще (соответственно в 4,96 и 6,82% случаев), чем в группе сравнения (2,54%; $p=0,001$; табл. 1).

Наиболее часто (58,8%) встречались переломы проксимального отдела бедра, реже (32,4%) – большого вертела, еще реже (8,8%) – вертлужной впадины (рис. 2).

В большинстве случаев (61,8%) для лечения перипротезных переломов проводился остеосинтез внутрикостными швами, серкляжными швами проволокой или пластиной (рис. 3, табл. 2). Чаще всего остеосинтезу подвергались пациенты с СКВ и ЮРА (74,1%), менее часто – пациенты с РА (43,5%).

Остеосинтез в большинстве случаев проводился при переломах проксимального отдела бедра (87,5%) и значительно реже при интраоперационных переломах большого вертела (18,2%; рис. 4).

Частота интраоперационных переломов большого вертела и проксимального отдела бедра была значительно выше в группах больных РА (1,94 и 2,8%) и СКВ с ЮРА (1,77 и 4,55%), чем в группе пациентов с ОА (0,85 и 1,27%). Переломы вертлужной впадины у больных ОА и СКВ с ЮРА встречались несколько чаще (0,42 и 0,51% соответственно), чем при РА (0,22%; рис. 5), однако эти различия недостоверны.

В нашей практике использовались серкляжные швы при переломах типа А и В₁, в первую очередь они применялись при интраоперационных перипротезных переломах верхней трети бедренной кости, а также большого и малого вертелов. Эти переломы чаще всего происходили при разработке костного канала бедренными рашипилями и при вправлении бедра (рис. 6).

Также при переломах типа В₁ в отдаленном периоде применяется остеосинтез серкляжными швами и винтами (рис. 7).

Таблица 1 Частота перипротезных переломов при ТЭТС

Всего		I группа (РА)		II группа (СКВ и ЮРА)		III группа (ОА)	
п	%	п	%	п	%	п	%
68	4,33	23	4,96	27	6,82	18	2,54

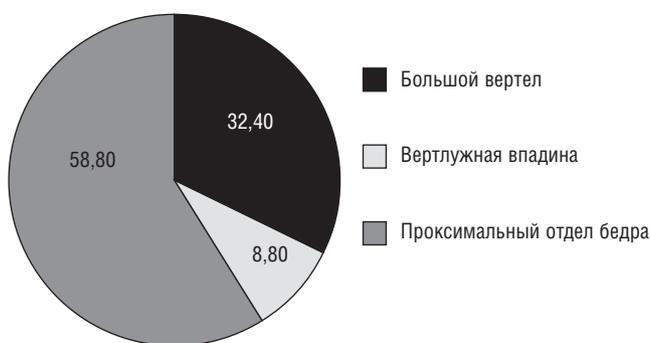


Рис. 2. Локализация перипротезных переломов, %



Рис. 3. Остеосинтез проксимального отдела бедра серкляжными швами

Таблица 2 Частота остеосинтеза перипротезных переломов при различных нозологиях

Всего		I группа (РА)		II группа (СКВ и ЮРА)		III группа (ОА)	
п	%	п	%	п	%	п	%
42	61,8	23	43,5	27	74,1	18	66,7

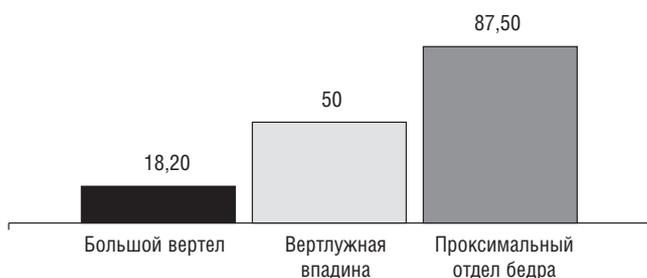


Рис. 4. Частота остеосинтеза при интраоперационных перипротезных переломах различных локализаций, %

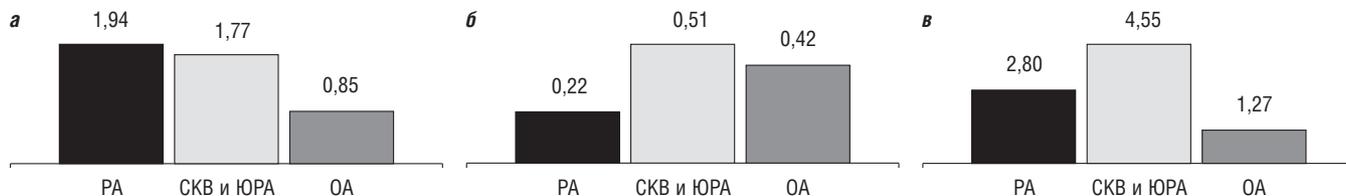


Рис. 5. Интраоперационные перипротезные переломы различных нозологий: а – большого вертела, б – вертлужной впадины, в – проксимального отдела бедра, %

При переломах типа В₂ и С проводился остеосинтез пластиной и винтами (рис. 8). Эти переломы происходили при травмах и падениях в отдаленном периоде.

При фиксации серкляжными швами пластины к кости на уровне ножки у больных с РЗ развивался остеолит кости в проекции серкляжей. Связано это с плохим качеством кости этих пациентов, обусловленным ОП и длительной терапией ГК. Поэтому при перипротезных переломах бедренной кости у больных РЗ пластину следует фиксировать винтами.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 38 лет, страдает ЮРА с 15-летнего возраста. В анамнезе ТЭТС справа и слева, ТЭКС слева и справа. Функции оперированных суставов удовлетворительные. В 2007 г. произошел перелом нижней трети левого бедра при падении с высоты собственного роста, произведен остеосинтез пластиной. В 2010 г. после ДТП диагностирован перелом средней трети левого бедра, произведен остеосинтез пластиной. С 2011 г. отмечает боли на всем протяжении левого бедра, ограничение движений в левом тазобедренном суставе при нагрузке. На рентгенограммах видны участки остеолитизиса в проекции серкляжных швов (рис. 9, а). В 2015 г. выполнен реостеосинтез левой бедренной кости пластиной. Были удалены два серкляжных шва на уровне ножки эндопротеза, установлен один серкляж через шейку бедренного компонента и винт в проекции средней трети ножки эндопротеза (рис. 9, б). При наблюдении пациентки через 6 мес (рис. 9, в) и 1 год (рис. 9, г) отмечалось формирование костной мозоли. Через 2 года после реостеосинтеза наблюдается полная консолидация бедренной кости (рис. 9, д).



Рис. 6. Остеосинтез проксимального отдела бедра серкляжными швами



Рис. 7. Остеосинтез проксимального отдела бедра серкляжными швами и винтами



Рис. 8. Перипротезный перелом типа В₂ (а); остеосинтез бедра пластиной и винтами (б)

При переломах типов В₂, В₃ (рис. 10), а также В₁ и С остеосинтез производится длинными ревизионными ножками. Также эти переломы помимо ревизионных компонентов могут фиксироваться и серкляжными швами (рис. 11).

Обсуждение

В данном исследовании были проанализированы интраоперационные перипротезные переломы при ТЭТС у больных РА, ОА, ЮРА и СКВ. При сравнении 1569 операций было выявлено 68 переломов.

Общая частота всех интраоперационных перипротезных переломов после ТЭТС у наших пациентов составила 4,33%. Структура этих осложнений существенно различалась. Так, у больных РА и в группе ЮРА и СКВ перипротезные переломы возникали в 2 и 2,5 раза чаще, чем у пациентов с ОА. Частота интраоперационных переломов большого вертела и проксимального отдела бедра у больных РА, СКВ и ЮРА была в несколько раз выше, чем при ОА. Частота переломов вертлужной впадины при разных нозологиях существенно не различались.

При выборе вида остеосинтеза у пациентов с перипротезными переломами бедренной кости надо учитывать локализацию перелома, качество костной ткани, а также сопутствующие РЗ. Консервативное лечение перипротезных переломов следует проводить при переломах типа А. Остеосинтез серкляжными швами применяется при переломах типов А и В₁. При переломах типов В₂ и С проводится остеосинтез пластиной, только важно, чтобы пластина фиксировалась винтами, в том числе и перипротезными. Фи-

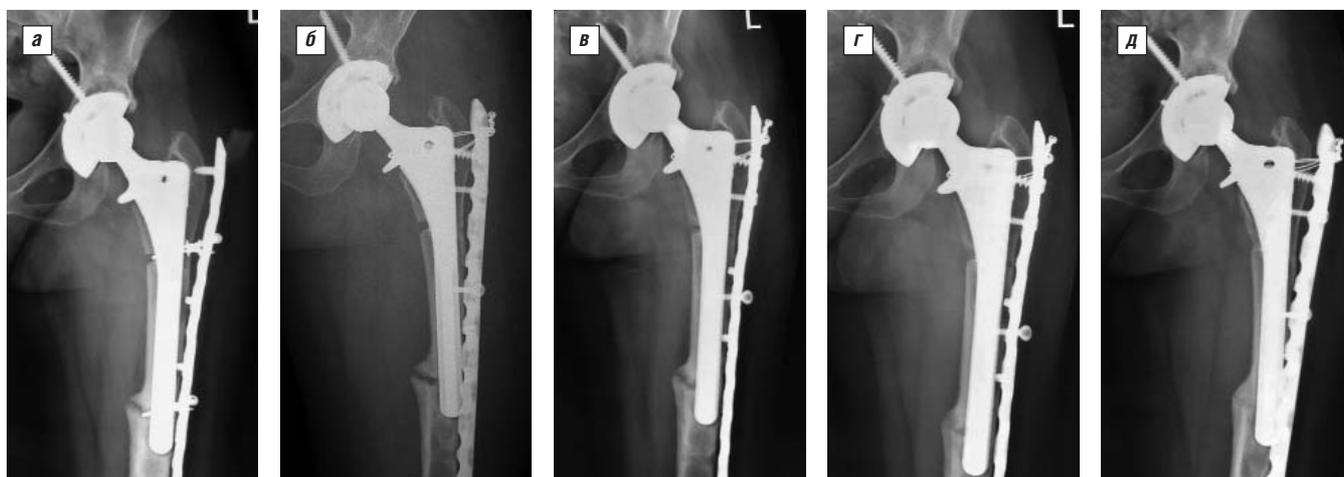


Рис. 9. Остеосинтез перипротезного перелома бедренной кости пластиной с фиксацией винтами и серкляжными швами: *а* – рентгенография спустя 5 лет после остеосинтеза; *б* – реостеосинтез: удаление двух серкляжных швов, установка перипротезного винта и серкляжа через шейку эндопротеза; *в* – рентгенография спустя 6 мес после реостеосинтеза; *г* – рентгенография спустя 1 год после реостеосинтеза; *д* – рентгенография спустя 2 года после реостеосинтеза

ксировать пластину серкляжными швами на уровне бедренного компонента нецелесообразно, так как может происходить остеолитический процесс в местах контакта кость–металл, особенно в проекции серкляжей. Остеосинтез длинными ревизионными ножками применяется при переломах типов B_2 , B_3 ; также он может применяться и при типах B_1 и C . У больных РЗ ревизионные ножки являются приоритетными при выборе тактики остеосинтеза перипротезных переломов, учитывая ОП, плохое питание кости и длительную терапию ГК, а также длительную консолидацию переломов у пациентов с РЗ.

После ТЭТС у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и системными заболеваниями соединительной ткани периоперационные переломы отмечались чаще, чем при ОА. Эти различия объясняются наличием выраженного ОП и плохим качеством костной ткани у пациентов с РА, СКВ и ЮРА, а также применением длительной терапии ГК. Эти результаты согласуются с данными

L.M. Buckley и соавт. [21], которые подчеркивают негативное влияние длительного приема ГК, приводящего к развитию глюкокортикоидного ОП и, как следствие, увеличению частоты переломов [22]. Переломы проксимального отдела бедренной кости чаще встречались при СКВ и у таких больных были связаны с глюкокортикоидным ОП [23]. У больных ЮРА их возникновению благоприятствовала дисплазия проксимального отдела бедренной кости, развивавшаяся из-за преждевременного закрытия зон роста, которое ведет к его несовершенному развитию. При этом происходит асинхронное развитие эпифиза и закрытие зоны роста в неправильном положении, что в свою очередь приводит к формированию типичной для ЮРА *soxa valga*. При этой деформации шейечно-диафизарный угол не изменяет свое значение от 145° и антеверсии 26° до нормальных средних значений взрослого человека – соответственно 125° и 8° [24]. Для выбора компонентов эндопротеза тазобедренного сустава следует учитывать эти ана-

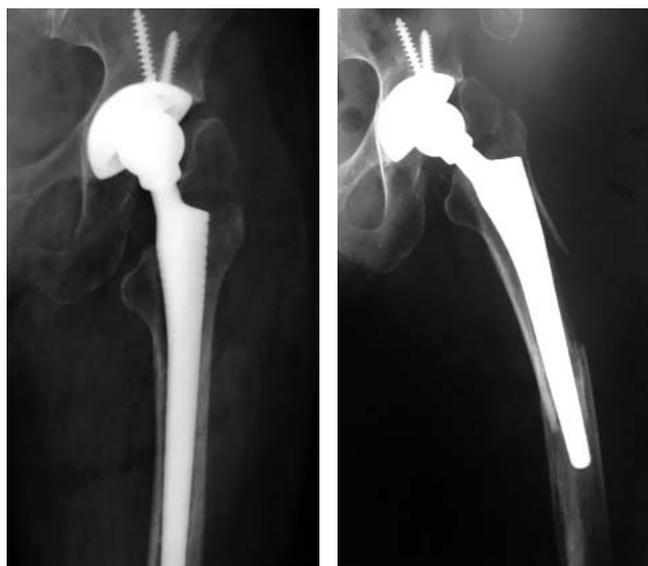


Рис. 10. Перипротезный перелом бедренной кости по типу B_3



Рис. 11. Остеосинтез перипротезного перелома бедренной кости длинной ревизионной ножкой

томические особенности, чтобы снизить риск перипротезных переломов. При этом следует отдать предпочтение бесцементным конструкциям.

Таким образом, оперативное лечение пациентов с РЗ требует особого подхода в предоперационном периоде, который заключается в медикаментозной коррекции нарушенного костного метаболизма и правильном индивидуальном подборе компонентов эндопротеза с учетом анатомических особенностей пациентов, а также бережном обращении с костью во время операции.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson RJ. A security policy model for clinical information systems. In: Security and Privacy, 1996. Proceedings, 1996 IEEE Symposium on. IEEE; 1996. P. 30-43.
- Seki E, Matsushita I, Sugiyama E, et al. Radiographic progression in weight-bearing joints of patients with rheumatoid arthritis after TNF-blocking therapies. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):453-60. doi: 10.1007/s10067-008-1076-9
- Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2002;66:3-8.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350(9074):309-18. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01300-7
- Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2072-81. doi: 10.1002/art.20351
- Рыбников АВ, Бялик ЕИ, Решетняк ТМ и др. Эффективность профилактики венозных тромбозных осложнений при эндопротезировании крупных суставов у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом (проспективное исследование). *Политравма*. 2016;(2):48-54 [Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. Efficacy of prophylaxis of venous thromboembolic complications in endoprosthetics of large joints in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis (prospective study). *Politravma*. 2016;(2):48-54 (In Russ.)].
- Trieb K, Schmida M, Stulnig T, et al. Long-term outcome of total knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(2):163-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.008
- Jones DL, Westby MD, Greidanus N, et al. Update on hip and knee arthroplasty: current state of evidence. *Arthritis Care Res*. 2005;53(5):772-80. doi: 10.1002/art.21465
- Momohara S, Inoue E, Ikari K, et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):312-3. doi: 10.1136/ard.2009.107599
- Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):558-63 [Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):558-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-558-563
- Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Vancouver type B3 periprosthetic fractures: evaluation and treatment. *Instruct Course Lect*. 2009;58:177-81.
- Vedi V, Walter WL, O'Sullivan MD, et al. Fracture patterns around a cementless anatomic stem and risk factors for periprosthetic fracture. *J Bone Jt Surg Br*. 2005;87-B:363.
- Franklin J, Malchau H. Risk factors for periprosthetic femoral fracture. *Injury*. 2007;38(6):655-60. doi: 10.1016/j.injury.2007.02.049
- Meek RMD, Norwood T, Smith R, et al. The risk of periprosthetic fracture after primary and revision total hip and knee replacement. *J Bone Jt Surg Br*. 2011;93-B:96-101. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.25087
- Zuurmond RG, Pilot P, Verburg AD. Retrograde bridging nailing of periprosthetic femoral fractures. *Injury*. 2007 Aug;38(8):958-64. doi: 10.1016/j.injury.2006.12.011
- Lindahl H. Epidemiology of periprosthetic femur fracture around a total hip arthroplasty. *Injury*. 2007 Jun;38(6):651-4. doi: 10.1016/j.injury.2007.02.048
- Bhattacharyya T, Chang D, Meigs JB, et al. Mortality after periprosthetic fracture of the femur. *J Bone Jt Surg Am*. 2007;89:2658-62. doi: 10.2106/JBJS.F.01538
- Duncan CP, Masri BA. Fractures of the femur after hip replacement. In: Jackson D, ed. Instructional Course Lectures 44. Rosemont: Am. Acad. Orthop. Surg.; 1995. P. 293-304.
- Пивень ИМ, Бердюгин КА. Классификации перипротезных переломов бедренной кости. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):73 [Piven IM, Berdyugin KA. Classification of periprosthetic fracture of the femur. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;(2):73 (In Russ.)].
- Ключевский ВВ, Даниляк ВВ, Гильфанов СИ, и др. Современные подходы к лечению перипротезных переломов бедра. *Генный ортопедии*. 2008;(4):126-30 [Kluchevsky VV, Daniliak VV, Gilfanov DI, et al. Modern approaches to treatment of periprosthetic femoral fractures. *Geniy Ortopedii*. 2008;(4):126-30 (In Russ.)].
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond 23298, USA. *J Rheumatol*. 1995;22(6):1055-9.
- Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):549-54 [Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):549-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554
- Решетняк ТМ, Середавкина НВ, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Глюкокортикоиды в терапии системной красной волчанки. *Клиницист*. 2013;(3-4):14-26 [Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Dydykina IS, Nasonov EL. Glucocorticoids in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Klinitsist*. 2013;(3-4):14-26 (In Russ.)].
- Иванов ДВ, Макаров СА, Каратеев ДЕ и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):323-8 [Ivanov DV, Makarov SA, Karateev DE, et al. Total hip arthroplasty in patients with juvenile arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):323-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-323-328

Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава

Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э.

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: Алексей Васильевич Рыбников;
dr.rybnikov@yahoo.com

Contact: Aleksey Rybnikov;
dr.rybnikov@yahoo.com

Поступила 24.10.18

Пациенты, подвергшиеся протезированию крупных суставов (тазобедренных – ТБС, коленных) составляют группу высокого риска развития венозных тромбозов (ВТЭО). Риск ВТЭО у этих больных без проведения профилактики колеблется, по данным разных авторов, от 40 до 80%.

Цель исследования – проанализировать частоту ВТЭО, а также риск развития кровотечений и осложнений со стороны послеоперационной раны у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА) при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Материал и методы. В исследование были включены 486 пациентов (212 – с РА и 274 – с ОА), которым было выполнено первичное эндопротезирование ТБС. Каждая группа пациентов была разделена на три подгруппы по виду медикаментозной профилактики: 1) надропарин кальция, 2) дабигатран этексилат, 3) надропарин кальция с переходом на дабигатран этексилат. Согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis), интра- и послеоперационную кровопотерю оценивали в течение первых 7 дней после операции; так же оценивался процесс заживления раны.

Результаты и обсуждение. Медикаментозная профилактика ВТЭО проводилась у 239 (49,2%) пациентов, 130 (26,8%) из них получали надропарин кальция, остальные 117 (24,0%) – дабигатран этексилат или оба этих препарата. Послеоперационные ВТЭО были зарегистрированы у 36 (7,4%) из 486 пациентов. При РА они выявлялись достоверно реже, чем при ОА (1,2 и 6,1% соответственно; $p=0,0013$). В обеих группах ВТЭО чаще протекали бессимптомно. Ни у одного пациента фатальных кровотечений не выявлено, что подтверждает безопасность антикоагулянтной терапии. Кровотечения, потребовавшие трансфузии крови, при РА встречались достоверно чаще, чем при ОА (соответственно в 14,4 и 5,7% случаев; $p<0,001$). Число случаев, потребовавших отмены медикаментозной антикоагулянтной терапии, у пациентов с РА было значительно больше по сравнению с группой ОА (соответственно 6,6 и 1,4%). Замедленное заживление раны при РА также встречалось значительно чаще ($n=56$; 26,4%), чем при ОА ($n=14$; 5,1%). У больных, которым проводилась монотерапия надропарином кальция, ВТЭО возникали значительно чаще, чем при использовании комбинированной терапии ($p<0,0001$), и несколько чаще, чем в группе дабигатрана этексилата ($p=0,054$), однако для последнего различия не достигали статистической достоверности.

Заключение. У пациентов с РА при проведении планового эндопротезирования тазобедренного сустава ВТЭО возникают реже, чем при ОА (1,23 и 6,17% соответственно; $p=0,0013$). После эндопротезирования ТБС у пациентов с РА и ОА на фоне лечения надропарином кальция ВТЭО выявлялись достоверно чаще, чем при использовании комбинированной терапии. Кровотечения из послеоперационной раны при РА возникали достоверно чаще, чем при ОА (в 14,4 и 5,7% случаев соответственно). Риск осложнений со стороны послеоперационной раны при РА значительно выше, чем при ОА (относительный риск – 4,33; 95% доверительный интервал 2,67–7,03; $p<0,001$), что увеличивает длительность пребывания больных в лечебном учреждении, а также стоимость проводимого лечения.

Ключевые слова: тромбозовые осложнения; ревматоидный артрит; остеоартрит; эндопротезирование; кровотечения.

Для ссылки: Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М. и др. Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):797-804.

THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AND THE RISK OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY
Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Khranov A.E.

Patients who have undergone large (hip, knee) joint replacement constitute a group at high risk for developing venous thromboembolic events (VTEs). According to different authors, the risk of nonpreventable VTEs in these patients varies from 40 to 80%.

Objective: to analyze the incidence of VTE and the risk of postoperative wound-related bleeding and complications in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) after total hip arthroplasty.

Subjects and methods. The investigation enrolled 486 patients with RA ($n=212$) and OA ($n=274$) who underwent primary hip arthroplasty. Each patient group was divided into three subgroups according to prevention with the following drugs: 1) nadroparin calcium; 2) dabigatran etexilate; 3) nadroparin calcium switched to dabigatran etexilate.

According to the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria, intra- and postoperative blood loss was assessed during the first 7 days after surgery; the wound healing process was also evaluated.

Results and discussion. VTE was prevented with the drugs in 239 (49.2%) patients, 130 (26.8%) of them received nadroparin calcium, the remaining 117 (24.0%) patients had dabigatran etexilate or both drugs. Postoperative VTEs were recorded in 36 (7.4%) out of the 486 patients. VTEs were detected significantly less frequently in RA than in OA (1.2 and 6.1%, respectively; $p=0.0013$). VTEs were more commonly asymptomatic in both groups. No fatal bleeding was seen in any patient, which confirms the safety of anticoagulant therapy. Blood transfusions were more frequently given to bleeding patients with RA than to those with OA (14.4 and 5.7% of cases, respectively; $p<0.001$). The number of patients with RA who required discontinuation of anticoagulant therapy was more than those with OA (6.6% and 1.4%, respectively). Delayed wound healing was also much more common in patients with RA ($n=56$; 26.4%) than in those with OA ($n=14$; 5.1%). VTE occurred much more often in patients receiving monotherapy with nadroparin calcium than in those having combined therapy ($p<0.0001$), and somewhat more frequently than in those taking dabigatran etexilate ($p=0.054$), however, the difference for the latter did not reach statistical significance.

Conclusion. During elective hip replacement, VTEs occurred less frequently in patients with RA than in those with OA (1.23 and 6.17%, respectively, $p=0.0013$). After hip arthroplasty, VTEs were detected significantly more often in nadroparin calcium-treated patients with RA and OA than in patients receiving combined therapy. Postoperative wound-related bleedings were significantly more frequently observed in RA than in OA (14.4 and 5.7% of cases, respectively). The risk of postoperative wound-related complications in RA is much higher than in OA (relative risk, 4.33; 95% confidence interval, 2.67–7.03; $p<0.001$), which increases the length of hospital stay and the cost of the treatment performed.

Keywords: thromboembolic events; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; joint replacement; bleeding.

For reference: Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):797-804 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-797-804

Согласно административным данным, подтвержденными несколькими метаанализами [1, 2], у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в сравнении с общей популяцией отмечается повышение риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) более чем в два раза [2–4]. Медикаментозная профилактика ВТЭО позволяет снизить риск их развития у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) [5]. В связи с этим необходимо оценивать риск ВТЭО перед протезированием крупных суставов, а применение соответствующих мер вторичной профилактики после операции требует оценки риска как ВТЭО, так и послеоперационных кровотечений.

Методы профилактики ВТЭО подразделяют на немедикаментозные (механические) и медикаментозные. К механическим методам относят эластическую компрессию нижних конечностей, последовательную перемежающуюся пневматическую компрессию, электронейростимуляцию, восполнение объема циркулирующей крови, лечебную физкультуру, раннюю активизацию после операции. К медикаментозным методам относят применение лекарственных средств, воздействующих на различные звенья коагуляционного каскада, включая антикоагулянты (АК) и антиагреганты. Если применение АК противопоказано из-за высокого риска кровотечений, следует использовать механические способы профилактики. У таких больных применяются эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности, а также два инструментальных способа (перемежающаяся пневматическая компрессия и венозный насос для стопы) [6–8].

При определении тактики медикаментозной профилактики ВТЭО необходимо учитывать, с одной стороны, риск их развития, а с другой – угрозу кровотечений, связанных с терапией АК.

Назначение АК тесно сопряжено с риском крупных и малых кровотечений, а также местных осложнений со стороны послеоперационной раны.

Цель данного исследования – оценить частоту ВТЭО у пациентов с РА и остеоартритом (ОА) при эндопротезировании тазобедренного сустава (ЭПТБС), а также риск развития кровотечений и осложнений со стороны послеоперационной раны.

Материал и методы

Исследование выполнено в процессе лечения 544 пациентов с достоверными диагнозами РА и ОА, которые поступили в травматолого-ортопедическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 г. до середины 2018 г. для ЭПТБС. Профилактику ВТЭО проводили в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [6], а также руководством по профилактике ВТЭО Американской коллегии торакальных хирургов [9].

В исследование были включены пациенты в возрасте старше 21 года. Не включены больные, имеющие тяжелую сопутствующую патологию ($n=14$), затрудняющую интерпретацию результатов, пациенты, которым в течение 3 мес до госпитализации проводились какие-либо операции на суставах нижних конечностей ($n=8$), больные, относящиеся к группе высокого риска или не способные к самостоятельному передвижению ($n=4$), а также пациенты старше 70 лет и имеющие противопоказания для назначения АК ($n=32$). Таким образом, всего было включено 486 пациентов.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили клинический осмотр с оценкой состояния поверхностных вен, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей до операции, на 5–7, 14, 28-е сутки после операции. Выполнялись общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение D-димера до, а также на 1-е и 7-е сутки после операции. У пациентов с РА проводилась оценка активности заболевания в соответствии с индексом DAS28: высокой активности соответствовали значения, превышающие 5,1, низкой – менее 3,2. Диапазон от 3,2 до 5,1 соответствовал умеренной активности [10]. Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) отменяли минимум за 5–7 суток до операции, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 не отменяли. Интра- и послеоперационную кровопотерю оценивали в течение первых 7 дней после операции, так же оценивался процесс заживления раны. Согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [11], к большим кровотечениям были отнесены: фатальные

кровотечения; симптоматические кровотечения, которые возникали в критической области или органе, такие как внутричерепное, интраспинальное, забрюшинное и т. д.; кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на 30–40 г/л и более, потребовавшие трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы в течение 24–48 ч; кровотечения, требующие повторного хирургического вмешательства в связи с наличием гемартроза достаточного размера, чтобы помешать реабилитации, задерживающие мобилизацию пациента или пролонгирующие заживление послеоперационной раны, что в свою очередь приводит к длительной госпитализации или развитию глубокой раневой инфекции. Регистрировались клинически значимые малые кровотечения, не соответствующие критериям больших кровотечений, однако требующие медицинской помощи (спонтанная гематома >25 см², чрезмерная гематома в области послеоперационной раны, макроскопическая гематурия, носовое, десневое или спонтанное ректальное кровотечение и т. д.) [11, 12].

Другие потенциальные факторы риска ВТЭО: пол, масса тела, основное заболевание (РА или ОА), тип анестезии, ранняя/поздняя активизация, ношение компрессионного трикотажа – также учитывались. В качестве медикаментозной профилактики ВТЭО использовалась монотерапия надропарином кальция (НК) или дабигатрана этексилатом (ДЭ), а также комбинированная терапия данными препаратами. НК назначался через 12 ч после операции в дозе 0,1 мл на 10 кг массы тела 1 раз в день. Терапию продолжали в течение 30 дней. ДЭ назначали на 2–3-и сутки после операции, но не ранее чем через 1–2 ч после удаления эпидурального катетера в стандартной профилактической дозе 220 мг/сут. Терапию продолжали в течение 30–35 дней. При использовании комбинированной профилактики на первом этапе через 12 ч после операции назначали НК, а после удаления эпидурального катетера его заменяли на ДЭ, который пациенты получали затем в течение 30 дней. Выбор профилактики ВТЭО определялся исключительно предпочтением хирурга на основании оценки им общего состояния пациента.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Средний возраст пациентов с РА на момент хирургического лечения составил 52,5 года, с ОА – 63,7 года. Среди них было 328 женщин (67,5%) и 158 мужчин (32,5%). Большинство пациентов с РА были

медикаментозно скомпенсированы по основному заболеванию и поступали в отделение с низкой или средней активностью.

Всем пациентам проводили немедикаментозную профилактику ВТЭО (бинтование ног эластичными бинтами или использование сертифицированного послеоперационного компрессионного трикотажа с градуированной компрессией). Риск ВТЭО для каждого пациента оценивали индивидуально, основываясь на факторах риска, представленных в табл. 1. Такие факторы, как старший возраст, мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, чаще встречались у пациентов с ОА.

Необходимость проведения антикоагулянтной терапии определялась по шкале оценки риска ВТЭО у хирургических больных. До назначения АК у всех оценивался также риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 2) [13]. О высоком риске свидетельствует

Таблица 1 Предоперационная характеристика больных и медикаментозная профилактика ВТЭО

Параметры	Группа пациентов	
	РА (n=212)	ОА (n=274)
Мужчины/женщины, n (%)	54 (25,3) / 158 (74,7)	104 (37,9) / 170 (62,1)
Возраст, годы, M±δ	51,5±10,4	63,7±6,9
ИМТ, кг/м ² , M±δ	26,4±3,9	29,4±3,8
Сопутствующие заболевания, n (%):		
артериальная гипертензия	73 (34,7)	144 (52,6)
ИБС	15 (7,1)	37 (13,5)
сахарный диабет	14 (6,5)	38 (13,9)
Время операции, мин, M±δ	107,2±35,7	94,1±33,5
Активность заболевания, n (%):		
низкая	69 (32,5)	
средняя	131 (61,9)	
высокая	12 (5,6)	
Профилактика ВТЭО		
НК, n (%)	70 (33,0)	60 (22,3)
ДЭ, n (%)	45 (21,2)	72 (26,1)
Комбинированная профилактика (НК→ДЭ), n (%)	97 (45,8)	142 (51,6)
Глюкокортикоиды	102 (48,1)	3 (1,09)
НПВП, n (%):		
не принимали	12 (5,7)	110 (40,2)
не систематически	43 (20,2)	88 (32,1)
ежедневно	157 (74,1)	76 (27,7)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2 Шкала риска кровотечений HAS-BLED

Фактор риска (каждый – 1 балл)		
H	Гипертензия	Систолическое АД >160 мм рт. ст.
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин >200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин более двух норм, АСТ/АЛТ более трех норм
S	Инсульт	
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или TTR <60%
E	Возраст старше 65 лет	
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; TTR (time in therapeutic range) – время поддержания МНО в границах целевого диапазона.

сумма баллов ≥ 3 , при этом высокий риск кровотечений не предполагает автоматического отказа от медикаментозной профилактики ВТЭО, но требует более тщательной оценки соотношения пользы и риска подобных вмешательств.

Частота HAS-BLED ≥ 3 в группах пациентов с РА и ОА существенно не различалась (14,6 и 9,8% соответственно; $p=0,07$). В связи с преобладанием риска ВТЭО этим пациентам проводилась тромбопрофилактика.

До операции уровень D-димера при РА был значительно выше, чем у ОА ($2,32 \pm 1,41$ и $1,05 \pm 0,42$ мкг/мл соответственно). На 7-е сутки после операции уровень D-димера у пациентов с ОА ($12,88 \pm 4,70$ мкг/мл) был несколько выше, при РА ($11,16 \pm 4,21$ мкг/мл), однако это различие статистически незначимо ($p > 0,05$).

Профилактику ВТЭО с использованием комбинации НК и ДЭ проводили в 49,2% ($n=239$) случаев. НК получали 130 пациентов (26,8%), и у 117 (24,0%) использовался ДЭ (см. табл. 1).

Послеоперационные ВТЭО зарегистрированы у 36 (7,4%) из 486 пациентов, и при РА встречались достоверно реже, чем при ОА: соответственно в 6 (1,23%) и 30 (6,17%) случаях ($p=0,0013$). У 5 больных РА развился дистальный, у одного – проксимальный тромбоз глубоких вен (ТГВ), у 4 пациентов была отмечена высокая, у двух – умеренная активность основного заболевания, что могло предположительно являться одной из причин

возникновения тромбоза. У 25 пациентов с ОА развился дистальный, у 5 – проксимальный ТГВ. Возникновение тромбозов у данной группы пациентов ассоциировано с ранней отменой препарата (группа монотерапии НК) после выписки, а также с поздним назначением ДЭ (на 3–4-е сутки после операции, после удаления эпидурального катетера).

Число ВТЭО, протекающих бессимптомно, составляло большую часть от общего их количества и в обеих группах было сопоставимо (табл. 3). Ни в одном случае тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) не была зарегистрирована.

У пациентов, получавших НК, ВТЭО выявлялись достоверно чаще, чем при использовании комбинированной терапии ($p < 0,0001$). При монотерапии НК ВТЭО возникали несколько чаще, чем при монотерапии ДЭ (табл. 4), однако эти различия недостоверны ($p=0,054$).

Сравнительные данные о кровотечениях и осложнениях со стороны послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде представлены в табл. 5.

Ни у одного пациента фатальных кровотечений и кровотечений в критические органы выявлено не было, что подтверждает безопасность терапии АК. Снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в сравнении с предоперационным с последующей трансфузией эритроцитарной массы (две дозы и более) достоверно чаще имело место у пациентов с РА ($p < 0,0001$). Кровотечения

из послеоперационной раны при РА также возникали достоверно чаще, чем при ОА (14,4 и 5,7% соответственно; $p < 0,0001$). В то же время число случаев, потребовавших отмены медикаментозной антикоагулянтной терапии, при РА и с ОА было сопоставимо (20 и 14% соответственно). Следует отметить, что замедленное заживление раны при РА встречалось значительно чаще ($n=56$; 26,4%), чем при ОА ($n=14$; 5,1%; $p < 0,0001$). Шестерым (8,57%) из 70 пациентов с РА и осложнениями послеоперационной раны повторно проводилась ее обработка и ушивание в условиях операционной. Двенадцати пациентам (12,14%) с РА пунктировались крупные межфасциальные гематомы бедра. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 48% пациентов с РА. Плохое заживление раны у пациентов с РА может быть связано с длительным приемом ГК по поводу основного заболевания и применением их в сочетании с АК в раннем послеоперационном периоде.

Частота кровотечений была несколько выше у пациентов, получавших НК, но это различие статистически недостоверно. Заживление раны у пациентов, получавших НК, происходило достоверно дольше, чем на фоне комбинированной терапии ($p < 0,0001$; табл. 6).

Таблица 3 Частота ВТЭО у пациентов с РА и ОА, n (%)

Показатели	РА (n=212)	ОА (n=274)	Всего (n=486)
ВТЭО	6 (1,23)	30 (6,17)	36 (7,4)
Симптоматические	2 (33,3)	12 (40,0)	14 (38,9)
Бессимптомные	4 (66,6)	18 (60,0)	22 (61,1)

Таблица 4 Частота ВТЭО в группах пациентов в зависимости от терапии

Показатели	Комбинированная терапия (n=239)	НК (n=130)	ДЭ (n=117)
ВТЭО, n (%)	3 (1,26)	23 (17,69)*	10 (11,7)**
Симптоматические, n	1	9	4
Бессимптомные, n	2	14	6
РА, n	0	4	2
ОА, n	3	19	8

Примечание. * – $p < 0,0001$ по сравнению с пациентами из группы комбинированной терапии; ** – $p = 0,054$ по сравнению с пациентами, получавшими надропарин кальция.

Таблица 5 Частота кровотечений и осложнений со стороны послеоперационной раны, n (%)

Виды геморрагических осложнений	РА (n=212)	ОА (n=274)
Фатальное	0	0
В критические органы	0	0
Снижение уровня гемоглобина больше чем на 20 г/л в сравнении с предоперационным с последующей трансфузией эритроцитарной массы (две дозы и более)	46 (21,7)	18 (6,5)
Гематома, обуславливающая необходимость пункционной аспирации / чрезмерный экхимоз	10 (4,7)	6 (2,1)
Отмена антикоагулянта из-за геморрагий	14 (6,6)	4 (1,4)
Замедленное заживление раны	56* (26,4)	14 (5,1)

Примечание. * – $p < 0,05$.

Обсуждение

В целом частота ТГВ ног при ЭПТБС составляет примерно 42–57%, тогда как тромбоз проксимальных вен ног встречается в 18–36%, а ТЭЛА – в 0,1–2% случаев. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) фондапаринукс и варфарин рекомендованы для профилактики ТГВ Американской коллегией торакальных врачей (American College of Chest Physicians – АССР) [9]. Появление в последнее десятилетие прямых оральных антикоагулянтов расширило список препаратов для профилактики ВТЭО. Механическая профилактика не увеличивает риск кровотечения после операции и эффективна в качестве адъювантного метода [6, 9, 14]. Для профилактики ВТЭО при ЭПТБС, согласно рекомендациям Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopedic Surgeons – ААОС), может быть также использован аспирин, что позволяет снизить риск ТЭЛА и больших кровотечений [14]. В настоящем исследовании у пациентов с ОА послеоперационные ВТЭО отмечались достоверно чаще, чем у больных с РА (в 1,23 и 6,17% случаев соответственно). У 5 больных РА развился дистальный, у одного – проксимальный ТГВ, у четырех из них была высокая и у двух – умеренная активность основного заболевания, что предположительно могло являться одной из причин возникновения тромбоза. У 25 из 30 пациентов с ОА после ЭПТБС был зарегистрирован дистальный тромбоз, у пяти – проксимальный тромбоз.

При эндопротезировании крупных суставов имеются все три составляющие триады Вирхова. Стаз, повреждение интимы, гиперкоагуляция являются составляющими развития послеоперационных ВТЭО. Положение больного на столе (лежа на спине), анатомическая позиция конечности при хирургическом вмешательстве, действие анестезии способствуют венозному стазу во время операции. Снижение венозного оттока в положении больного лежа было доказано при внутривенной венографии с контрастированием [15, 16]. Анатомическое положение конечности для лучшего доступа к суставу снижает адекватный венозный отток во время хирургического вмешательства. Во время артроскопии и эндопротезирования коленного сустава (ЭПКС) на бедро накладывается жгут на 80–90 мин для обеспечения бескровного доступа. Кроме того, при протезировании коленного сустава фиксируется под углом 90°. Подобная установка снижает венозный отток от конечности. Общая или спинальная анестезия вызывает вазодилатацию периферических венозных сосудов, что также приводит к стазу во время операции [15].

Второй предпосылкой развития ВТЭО является повреждение интимы, которое может быть следствием анатомической позиции и выраженной вазодилатации, связанной с анестезией. Сгибание и отведение бедра приводит к компрессии бедренной вены во время операции. Интраоперационные венографические исследования доказали сдавление бедренной вены в течение определенных этапов операции ЭПТБС [14]. Жгут на проксимальной части

бедренной вены и сгибание коленного сустава при ЭПКС и артроскопии также сопровождается компрессией соответствующих вен. Все эти причины приводят к повреждению тонкого венозного эндотелия.

Третьим фактором, способствующим повышению риска ВТЭО, является гиперкоагуляция. Уровень антитромбина III (естественного антикоагулянта) снижается на 3–5-й день после ЭПТБС и ЭПКС [16–18]. Это снижение обуславливает увеличение склонности к тромбообразованию. Возникновению ВТЭО может также способствовать нарушение системы фибринолиза, состояние которой оценивается по уровню тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена (ИАП) до и после операции. Снижение активности фибринолитической системы отмечается у хирургических больных после травм [16]. Повышение уровня ИАП1, указывающее на высокий риск развития тромбоза, было также выявлено после ортопедических операций [17]. Наряду со стазом и повреждением интимы сосуда гиперкоагуляция является фактором риска развития ВТЭО при протезировании крупных суставов.

Еще одним фактором риска кардиоваскулярной патологии является воспаление. Доказано, что оно может благоприятствовать развитию атеросклероза [18], однако взаимосвязь между воспалением и ВТЭО пока не до конца изучена. Повышенный уровень С-реактивного белка ассоциирован с ВТЭО в некоторых [19–21], но не во всех исследованиях [18, 22]. Активация эндотелиальных клеток, характерная для многих РЗ [23, 24], играет важнейшую роль в патогенезе ВТЭО, способствуя рекрутированию иммунокомпетентных клеток [25]. Воспалительные цитокины также могут способствовать возникновению ВТЭО, увеличивая экспрессию тканевых факторов, ингибируя эндогенные антикоагулянты и фибринолиз [26], поэтому высокая активность РЗ может увеличивать вероятность развития ВТЭО. Это было продемонстрировано у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые имели общий риск ВТЭО в 3 раза выше, чем у контрольной группы, но в 8 раз выше в период обострения основного заболевания [27].

При анализе результатов обследования 4 818 000 госпитализированных пациентов с РА, не подвергавшихся ранее оперативному лечению, было показано, что факторами риска ВТЭО являются: пожилой возраст, женский пол, принадлежность к афроамериканской расе [2, 28].

Таблица 6 Частота кровотечений в зависимости от терапии, n (%)

Показатели	Комбинированная терапия (n=239)	НК (n=130)	ДЭ (n=117)
Кровотечение	44 (18,4)	35 (26,9)	19 (16,2)
Снижение уровня гемоглобина больше чем на 20 г/л в сравнении с предоперационным с последующей трансфузией эритроцитарной массы (две дозы и более)	33 (13,8)	17 (13,1)	14 (11,9)
Гематома, требующая пункционной аспирации / чрезмерный экхимоз	6 (2,5)	8 (6,2)	2 (1,7)
Кровотечение, потребовавшее отмены лекарственного препарата	5 (2,1)	10 (7,7)	3 (2,6)
Замедленное заживление раны	18 (7,5)	31 (23,8)*	21 (17,9)

Примечание. * – p<0,0001 по сравнению с группой пациентов, получающих комбинированную терапию.

Несмотря на то что пациенты с РА в целом подвержены более высокому риску развития ВТЭО, многочисленные исследования не показали увеличения у них частоты ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [2, 5, 28]. По данным Национального регистра США, среди 30 млн пациентов, госпитализированных для артропластики, частота ВТЭО при наличии и отсутствии РА не различалась и составляла 0,67% [2]. Еще в одном проспективном исследовании при ЭПКС у 199 пациентов с РА и 156 — с ОА число бессимптомных тромбозов глубоких вен при РА было ниже, чем при ОА, однако наличие таких различий не было подтверждено после корректировки данных по возрасту и приему НПВП [5, 28]. Не было также различий по частоте симптоматических ВТЭО между двумя группами в течение 3 мес с момента операции. В нашем исследовании частота ВТЭО в группе пациентов с ОА была выше, чем у больных РА. В то же время В. Ravi и соавт. [29] при анализе данных Канадского регистра, в который включено 89 713 пациентов, перенесших ЭПКС, и 60 305 пациентов после ЭПТБС, отметили, что в течение 90 дней после ЭПКС частота ВТЭО у пациентов с РА и с ОА была сопоставима (1,3 и 1,6%; $p=0,33$). В другом, более раннем исследовании после ЭПТБС у пациентов с РА частота ВТЭО оказалась ниже, чем у больных ОА (0,4 и 1,4%; $p=0,02$) [29]. В Дании при обследовании 58 669 пациентов с ЭПТБС риск развития ВТЭО у больных РА ($n=1841$) и ОА в первые 90 дней после операции существенно не различался [5]. И хотя данные настоящего исследования показывают, что пациенты с РА, перенесшие ЭПТБС, могут иметь более низкий риск ВТЭО, чем больные ОА, долгосрочные наблюдения R. White и соавт. (с середины 1980 г. по 2000 г.) [30] показали, что различий в частоте госпитальных ВТЭО при сопоставлении с корректировкой по возрасту у данных групп пациентов нет. Протезирование крупных суставов является известным фактором высокого риска тромбоза. Это обосновывает назначение АК для профилактики тромбоза. Три новых оральных антикоагулянта: ривараксабан, дабигатран, апиксабан — использовались для оценки профилактики ВТЭО при протезировании суставов. Эти препараты являются прямыми ингибиторами факторов II или Ха свертывания крови. Они не требуют лабораторного мониторинга, имеют широкое терапевтическое окно, обладают низкой вариабельностью и не взаимодействуют с лекарственными препаратами и пищей [15, 16, 31, 32]. Ривараксабан и дабигатран одобрены для профилактики ВТЭО при протезировании суставов в Европе и Канаде. Эффективность апиксабана еще оценивается в клинических исследованиях. В нашей работе ВТЭО и плохое заживление ран чаще отмечались на фоне монотерапии НК, что требует дальнейшего анализа нарушения гемостаза, а также предшествующей и сопутствующей терапии у этих пациентов.

Несмотря на множество исследований, подтверждающих эффективность того или иного АК, и наличие подробных схем профилактики, травматологу-ортопеду, планирующему проведение операции эндопротезирования пациенту с РА, при выборе АК, помимо прочих факторов риска ВТЭО, необходимо оценить влияние постоянно принимаемых пациентом лекарственных препаратов на систему гемостаза. Большинство пациентов с РА получа-

ют НПВП, ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Все эти лекарства специфически влияют на систему гемостаза, что затрудняет подбор и контроль медикаментозной профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде, могут увеличивать риск кровотечений — и их не следует использовать в течение недели до операции [33, 34]. Применение ингибитора циклооксигеназы 2 (целекоксиба) после операции незначительно увеличивало риск кровотечения без необходимости проведения гемотрансфузии [35]. В нашем исследовании большинство пациентов с РА принимали НПВП и ГК. Отмечавшаяся у наших больных РА большая частота геморрагических осложнений может быть связана с приемом НПВП.

ГК используются для лечения обострения РА, поэтому назначение их в периоперативном периоде должно быть обоснованным. Кроме того, длительный прием ГК ассоциируется с плохим качеством костной ткани и плохим заживлением послеоперационных ран. У больных РА, длительно получавших ГК после протезирования крупных суставов, чаще возникают инфекционные осложнения, чем у других пациентов [35, 36]. Плохое заживление послеоперационной раны достоверно чаще отмечалось в группе пациентов с РА и ассоциировалось с длительностью приема ГК. Вопрос об их применении до и после операции продолжает обсуждаться. В настоящем исследовании мы не могли полностью оценить сопутствующие факторы риска ВТЭО, так как в группе РА влияние БПВП и ГИБП на вероятность развития ВТЭО изучено недостаточно и соотношение риск/польза при применении АК у пациентов с РА пока точно не определено.

По данным Z.J. Loverde и соавт. [37], в течение 6 мес после ЭПКС частота больших и малых кровотечений у больных РА и ОА была сопоставима (1,3 и 1,6% соответственно). Аналогичные результаты получили M. Izumi и соавт. [38], наблюдавшие малые кровотечения у 5,4% пациентов с РА и у 1,8% больных ОА ($p=0,82$). Также имеют место факторы риска, связанные с особенностями основного заболевания (аутоиммунный характер воспалительного процесса при РА), использованием НПВП, ГК, БПВП и ГИБП, которые обладают иммуносупрессивным действием, снижают заживляемость тканей и опосредованно способствуют развитию инфекционных осложнений. Наши данные о частоте кровотечений и заживлении послеоперационных ран согласуются с результатами других исследователей [5, 29, 32, 33, 39]. В настоящем исследовании местные осложнения после ЭПТБС у больных РА встречались достоверно чаще, чем в группе ОА. При этом наиболее часто отмечалось плохое заживление раны. Результаты нашего исследования показывают необходимость дальнейшего изучения нарушений системы гемостаза у больных РЗ в предоперационном и послеоперационном периоде для разработки оптимальных схем ведения, позволяющих уменьшить риск кровотечений и ВТЭО.

Заключение

Таким образом, ВТЭО у пациентов с РА при проведении планового ЭПТБС при сопоставимых условиях возникают реже, чем у пациентов с ОА (1,23 и 6,17% соответственно; $p=0,0013$).

При назначении НК пациентам с РА и ОА после ЭПТБС ВТЭО выявлялись достоверно чаще, чем на фоне комбинированной терапии НК и ДЭ.

Кровотечения из послеоперационной раны у больных РА возникали достоверно чаще, чем у пациентов с ОА (14,4 и 5,7% соответственно; $p < 0,01$). Риск осложнений со стороны послеоперационной раны при РА значительно выше, чем при ОА ($p < 0,001$), что увеличивает длительность их пребывания в лечебном учреждении, а также стоимость проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):435 doi: 10.1186/s13075-014-0435-y
- Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):134-8. doi: 10.1160/TH08-08-0551
- Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(10):1600-7. doi: 10.1002/acr.22039
- Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):53-61. doi: 10.1002/art.33322
- Pederson AB, Sorensen HT, Mehnart F, et al. Risk factors for venous thromboembolism inpatients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2156-64. doi: 10.2106/JBJS.I.00882
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2015;2(4):37 [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya = Phlebology.* 2015;2(4):37 (In Russ.)].
- Рыбников АВ, Бялик ЕИ, Решетняк ТМ и др. Эффективность профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. *Политравма.* 2016;(2):48-54 [Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. The effectiveness of the prevention of venous thromboembolic complications in endoprosthetics of large joints in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Politravma.* 2016;(2):48-54 (In Russ.)].
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 Suppl. 6:382-453. doi: 10.1378/chest.08-0656
- 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 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404
- Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eighth-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
- Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2119-26. doi: 10.1111/jth.13140
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in inpatients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;138:1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134
- Johanson N, Lachiewicz PF, Licberman JR, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(17):183-96. doi: 10.2106/JBJS.I.00511
- Mochizuki T, Ikari K, Yano K, et al. Outcome of Direct Oral Anticoagulant Treatment for Acute Lower Limb Deep Venous Thrombosis After Total Knee Arthroplasty Or Total Hip Arthroplasty. *Mod Rheumatol.* 2018;1:1-5. doi: 10.1080/14397595.2018.1504396
- Januel JM, Romano PS, Couris CM, et al. Clinical and Health System Determinants of Venous Thromboembolism Event Rates After Hip Arthroplasty: An International Comparison. International Methodology Consortium for Coded Health Information (IMECCHI). *Med Care.* 2018;56(10):862-9. doi: 10.1097/MLR.000000000000095
- D'Angelo A, Kluff C, Verheijen J, et al. Fibrinolytic shut down after surgery: impairment of the balance between tissue-type plasminogen activator and its specific inhibitor. *Eur J Clin Invest.* 1985;15:308-12 doi: 10.1111/j.1365-2362.1985.tb00277
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. doi: 10.1056/NEJM199704033361401
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):615-9. doi: 10.1160/TH09-04-0274
- Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):680-3. doi: 10.1055/s-0037-1614553
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(8):1672-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.198473
- Vormittag R, Vukovich T, Schonauer V, et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):488-9. doi: 10.1160/TH04-11-0745
- Kaplan MJ, Salmon JE. How does interferon-alpha insult the vasculature? Let me count the ways. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):334-6. doi: 10.1002/art.30161
- Dessein PH, Solomon A, Woodiwiss AJ, et al. Marked independent relationship between circulating interleukin-6 concentrations and endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Mediat Inflamm.* 2013;2013:Article ID 510243. doi: 10.1155/2013/510243
- Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):387-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162289

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.

26. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):171-83.
27. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375:657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2
28. Niki Y, Matsumoto H, Hakozaki A, et al. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. *J Orthop Sci.* 2010;15(1):57-63. doi: 10.1007/s00776-009-1410-3
29. 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(2):254-63. doi: 10.1002/art.38231
30. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1758-64. doi: 10.1056/NEJM200012143432403
31. Lee JK, Choi CH. Total knee arthroplasty in Rheumatoid arthritis. *Knee Surg Relat Res.* 2012;24:1-6. doi: 10.5792/ksrr.2012.24.1.1
32. Schüttler KF, Schramm R, El-Zayat BF, et al. The effect of surgeon's learning curve: complications and outcome after hip arthroscopy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138(10):1415-21. doi: 10.1007/s00402-018-2960-7
33. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, et al. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban, Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(8):1315-21. doi: 10.1177/1076029618772337
34. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Metotrexat and early postoperative complications in patients with Rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheumatic Dis.* 2001;60:214-7 doi: 10.1136/ard.60.3.214
35. Danoff JR, Moss C, Liabaud B, Geller JA. Total knee arthroplasty considerations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Dis.* 2013;2013:Article ID 185340, 6 p. doi: 10.1155/2013/185340
36. Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):558-63 [Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):558-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-558-563
37. 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(7):1123-30. doi: 10.3899/jrheum.141251
38. Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):549-54 [Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):549-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554
39. Izumi M, Migita K, Nakamura M, et al. Risk of venous thromboembolism after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(6):928-34. doi: 10.3899/jrheum.140768

**Ответы на вопросы к статье
С.А. Владимирова и М.С. Елисева
«Современная стратегия лечения
болезни депонирования кристаллов
пирофосфата кальция»**

(с. 753):

- 1 - Б
- 2 - Г
- 3 - А
- 4 - Б
- 5 - Г
- 6 - Б
- 7 - А
- 8 - В
- 9 - А
- 10 - Г

Дискуссионные проблемы классификационных критериев ревматоидного артрита

Муравьев Ю.В., Мисиюк А.С.

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

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

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 20.03.18

В статье обсуждаются вопросы несовершенства классификационных критериев ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. и обосновывается необходимость их коррекции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; классификационные критерии ревматоидного артрита ACR 1987 г.; классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г.; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Мисиюк АС. Дискуссионные проблемы классификационных критериев ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):805-807.

RHEUMATOID ARTHRITIS CLASSIFICATION CRITERIA: DEBATABLE PROBLEMS Muravyev Yu.V., Misiyuk A.S.

The paper discusses the issues of imperfect 1987 American College of Rheumatology (ACR) and the 2010 ACR/European League Against Rheumatology (EULAR) rheumatoid arthritis classification criteria and justifies the need for their correction.

Keywords: rheumatoid arthritis; the 1987 ACR rheumatoid arthritis classification criteria; the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Muravyev YuV, Misiyuk AS. Rheumatoid arthritis classification criteria: debatable problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):805-807 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2018-805-807

Ревматоидный артрит (РА) признан отдельным заболеванием в середине прошлого века. С той поры с определенной периодичностью и после соответствующей критики разрабатывались классификационные критерии для применения в клинических исследованиях. В то же время диагностическим критериям РА для клинической практики уделялось недостаточно внимания. Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. широко критиковались, поскольку они разрабатывались на основании данных, полученных при исследовании группы больных РА с длительностью заболевания в среднем 7,7 года, т. е., по современным понятиям, имевшим позднюю стадию [1]. Целью ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) была разработка новых критериев без таких признаков длительно текущего процесса, как эрозии или ревматоидные узелки. Поэтому классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г. отражают более раннее течение болезни, нежели критерии ACR 1987 г. [2–4]. Специально проведенное сравнительное исследование вынуждает задуматься о последствиях применения критериев 2010 г. для разных фенотипов РА [5]. Согласно критериям 1987 г. классический фенотип РА характеризуется симметричным полиартритом с поражением мелких суставов и утренней скованностью (учитываются

также возникающие на более поздней стадии ревматоидные узелки и эрозии). Для более ранней диагностики симметричность поражения суставов и утренняя скованность в критериях ACR/EULAR 2010 г. заменены на результаты лабораторных исследований: показатели иммунологических нарушений: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и острофазового ответа: С-реактивный белок (СРБ) и СОЭ (табл. 1).

Большинство из шести баллов критериев ACR/EULAR 2010 г. могут быть набраны благодаря наличию аутоантител или большого числа пораженных суставов. Оказалось, что больные с АЦЦП-положительным РА, соответствующие критериям 2010 г., имеют меньше воспаленных суставов (по оценке врача или УЗИ), нежели больные АЦЦП-негативным РА [5]. Это не является сюрпризом. Например, больной с клинически явным симметричным артритом девяти суставов кистей, утренней скованностью и длительностью симптомов >6 нед согласно критериям ACR 1987 г. страдает РА. Однако согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. он не может быть классифицирован как болеющий РА, если отсутствуют аутоантитела, связанные с РА (РФ и АЦЦП), даже при повышении острофазовых показателей. В то же время больной с одним опухшим мелким суставом

Таблица 1 Классификационные критерии РА ACR 1987 г. и ACR/EULAR 2010 г.

Критерии ACR 1987 г.	Критерии ACR/EULAR 2010 г. (применяются у больных с наличием припухлости не менее одного сустава, не связанной с другими болезнями)	
	Показатели	Показатели
Утренняя скованность	Поражение (припухлость или болезненность	
Артрит трех и более суставов	• 1 крупного сустава	0
Артрит суставов кистей	• 2–10 крупных суставов	1
Симметричный артрит	• 1–3 мелких суставов	2
Ревматоидные узелки	• 4–10 мелких суставов	3
Сывороточный РФ	• >10 мелких суставов	5
Рентгенологические изменения	Нормальные значения РФ и АЦЦП	0
	Уровень РФ и АЦЦП превышает норму менее чем в 3 раза	2
	Уровень РФ и АЦЦП превышает верхнюю границу нормы в 3 раза и более	3
	Нормальные значения СРБ и СОЭ	0
	Повышение уровня СРБ и/или СОЭ	1
	Длительность симптомов:	
	<6 нед	0
	>6 нед	1
	<i>Диагноз РА может быть подтвержден, если</i>	
Определяются 4 из 7 показателей	Больной имеет ≥6 баллов	

в течение ≥6 нед и высоким уровнем РФ, даже без увеличения острофазовых показателей, может быть классифицирован как болеющий РА, согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. В то же время, как показали результаты обследования больного в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (табл. 2), моноартрит правого коленного сустава, сохранявшийся >6 нед, при наличии высокой концентрации РФ, АЦЦП и даже острофазовых показателей, не позволяет подтвердить диагноз РА согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. Все вышеизложенное иллюстрирует не только явный дисбаланс между критериями РА ACR 1987 г. и ACR/EULAR 2010 г., но и назревшую необходимость увеличения специфичности последних, возможно, в результате применения современных инструментальных методов визуализации.

Результаты применения критериев 2010 г. отражены в систематическом обзоре, показавшем, что они более чувствительны, но менее специфичны, чем критерии 1987 г. [6]. Сообщается о более легких исходах РА, соответствующего критериям 2010 г., нежели соответствующего критериям 1987 г. [7]; возможно, это связано с низкой специфичностью и позволяет предполагать, что критерии 2010 г. охватывали больных, не имевших РА, что отразилось на исходах [8]. Показано, что моноартикулярный РА, изначально поражающий крупные суставы (тазобедренные, коленные), в течение 3–5 лет прогрессирует в полиартрит [9]. Однако, несмотря на то что критерии ACR/EULAR 2010 г. созданы с целью ранней диагностики РА, они не включают моноартикулярный субтип, поскольку больные с подобной симптоматикой обычно не набирают необходимых 6 баллов [10]. Еще в 80-е годы прошлого века появились сообщения о моноартикулярном РА [11]. Гистологическое исследование синовиальной оболочки у таких больных обнаружило неспецифический моноартрит, который в течение 5 лет наблюдения прогрессировал в РА [12]. Очевидно, что хронический (длительностью >6 нед) моноартрит является субтипом РА и его следует включить в континуум РА.

Таким образом, вышеизложенные данные обосновывают необходимость коррекции критериев ACR/EULAR 2010 г., что возможно осуществить путем:

- снижения суммы необходимых для диагноза РА баллов с 6 до 5 [13], что, с одной стороны, позволит идентифицировать на 15% больше больных ранним РА, но, с другой стороны, на 8% увеличится число ложноположительных диагнозов РА.

- включения современных инструментальных методов, которые могут помочь в диагностике раннего РА [14–17], что представляется более логичным и обосновывается данными недавно опубликованного обзора [18], подтвердившими потенциальные возможности применения УЗИ суставов в диагностике больных с ранним воспалительным артритом до развития РА и на его ранней стадии, когда мышечно-скелетные симптомы не сопровождаются клинически определяемым синовитом [19].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Таблица 2 Показатели больного с моноартритом в период обследования

Показатель	Значение
Возраст, годы	62
Сустав	Правый коленный
АНФ, титры	1/320
Уровень СРБ, мг/мл	138
СОЭ, мм/ч (по Панченкову)	55
АЦЦП, ед/мл	228
РФ, МЕ/мл	31
ACR/EULAR 2010 г., счет баллов:	
один крупный сустав	0
повышение СРБ	1
высокий титр АЦЦП	3
длительность	1
всего	5

ЛИТЕРАТУРА

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
- Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:949-55. doi: 10.1136/ard.2010.143560
- Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63:37-42. doi: 10.1002/art.30100
- Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2016; Published online first: 19 April 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
- Radner H, Neogi T, Smolen JS, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:114-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203284
- Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, et al. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:428-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203402
- Van der Helm-van Mil AH, Zink A. What is rheumatoid arthritis? Considering consequences of changed classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):315-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209629
- Tanaka N, Yamada Y, Sakahashi H, et al. Predictors of rheumatoid arthritis in patients who have monoarthritis in a knee joint. *Mod Rheumatol.* 2001;11:61-4. doi: 10.3109/s101650170046
- Sarazin J, Schioppa E, Namas R. Case series: Monoarticular rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Dec;4(4):264-7. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17011
- Parker JD, Capell HA. An acute arthritis clinic one year's experience. *Brit J Rheumatol.* 1986;25:293-5. doi: 10.1093/rheumatology/25.3.293
- Iguchi T, Matsubara T, Kawai K, Hirohata K. Clinical and histologic observations of monoarthritis. Anticipation of its progression to rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;250:241-9.
- Van der Ven M, Alves C, Luime JJ, et al. Do we need to lower the cut point of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for diagnosing rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:636-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev383
- Duer-Jensen A, Horslev-Petersen K, Hetland ML, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2192-02. doi: 10.1002/art.30396
- Filer A, de Pablo P, Allen G, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:500-7. doi: 10.1136/ard.2010.131573
- Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:966-71.
- Chang EY, Chen KC, Huang BK, Kavanaugh A. Adult Inflammatory Arthritides: What the Radiologist Should Know. *Radiographics.* 2016;36:1849-70. doi: 10.1148/rg.2016160011
- Nam JL, D'Agostino MA. Role of ultrasound imaging in individuals at risk of RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):71-9. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.002
- D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11):1902e8.

Информация

Список мероприятий по ревматологии на 2019 г.**Мероприятия АРР (при поддержке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)**

- 28.02–01.03** – Профессорский форум «Проблемы последипломного профессионального образования в ревматологии», Ярославль
- 25.04** – Салиховские чтения, Казань
- 29–31.05** – Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и воспаления в ревматологии», Москва
- 05–06.09** – Дальневосточный форум «Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии» (проводится совместно с Ассоциацией ревматологов Кореи), Хабаровск
- 26–27.09** – Общероссийский конгресс с международным участием «Дерматологические проблемы в ревматологии», Москва
- 11–12.10** – Конференция ревматологов Центрального федерального округа «Терапевтические проблемы в ревматологии», Воронеж

Мероприятия ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (при поддержке АРР)

- 14–16.02, 31.10–02.11** – Программа по обмену опытом «Научные достижения и передовой опыт в лечении анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», Москва
- 21–22.03** – XVIII Всероссийская школа ревматологов им. В.А. Насоновой с международным участием, Москва
- 12–13.09** – Дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2019, Санкт-Петербург
- 24–25.10** – Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
- 28–29.11** – II Всероссийская конференция по спондилоартритам, Москва
- 11–12.12** – Школа по педиатрической ревматологии, Москва

Российские региональные мероприятия (при поддержке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и АРР)

- 24.01 – Московская областная научно-практическая конференция «Вопросы междисциплинарного взаимодействия при ведении больных с псориазом и псориатическим артритом», *Москва (МОНИКИ)*
- 13.02 – Конференция «Вопросы междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с ревматическими заболеваниями», *Казань*
- 15–16.03 – Научно-практическая конференция «Профилактика повторных переломов», *Санкт-Петербург*
- 28.03 – Нестеровские чтения. Конкурс молодых ученых и студентов, *Москва*
- 11.04 – Конференция «Воспалительные заболевания суставов и системные заболевания соединительной ткани в практике врача интерниста», *Симферополь*
- 12.04 – Научно-практическая конференция, посвященная 40-летию ревматологической службы Республики Северная Осетия-Алания, *Владикавказ*
- 15–16.04 – XVI Ежегодная научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии», *Москва*
- 18.04 – Седьмая научно-практическая конференция «Общепрактические аспекты ревматологии», *Кемерово*
- 16–17.05 – Областная научно-практическая конференция «Междисциплинарный подход к ревматологическим проблемам», *Тюмень*
- 21–22.05 – XV Конференция ревматологов Южного федерального округа, *Волгоград*
- 04–05.10 – Уральский ревматологический форум, *Челябинск*
- 11.10 – Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной ревматологии», *Саратов*
- 11–12.10 – Енисейский форум, *Красноярск*
- 06–07.12 – Восьмая научно-практическая конференция «Общепрактические аспекты ревматологии», *Новосибирск*
- 13.12 – Межрегиональная научно-образовательная конференция, посвященная 90-летию со дня рождения профессора В.Я. Бобылева «Роль инфекций в развитии ревматических болезней: от острой ревматической лихорадки до ауто-воспалительных заболеваний», *Ярославль*
- 19.12 – «Насоновские чтения», *Тула*

Международные мероприятия

- 28.02–02.03 – 39-е Европейское рабочее совещание по научным проблемам ревматологии (EWRR), *Лион, Франция*
- 14–16.03 – 5-й Международный конгресс по спорным вопросам в ревматологии и проблеме аутоиммунитета (CORA), *Флоренция, Италия*
- 18–20.03 – Клинический обучающий курс Британского ревматологического общества «Остеопороз и другие метаболические заболевания скелета», *Оксфорд, Великобритания*
- 28–30.03 – Школа EULAR по ревматологии: курс по магнитно-резонансным методам исследования, *Лиссабон, Португалия*
- 04–07.04 – WCO-IOF-ESCEO Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям 2019, *Париж, Франция*
- 05–08.04 – Международный конгресс по системной красной волчанке, *Сан-Франциско, США*
- 07–10.04 – 19-й Международный конгресс по васкулитам и антинейтрофильным цитоплазматическим антителам, *Филадельфия, США*
- 02–05.05 – Всемирный конгресс по остеоартрозу 2019, *Торонто, Канада*
- 11–14.05 – 46-й Европейский конгресс общества по изучению кальцификации тканей, *Будапешт, Венгрия*
- 18–21.05 – 21-й Европейский конгресс эндокринологов, *Лион, Франция*
- 12–15.06 – Ежегодный Европейский конгресс ревматологов EULAR 2019, *Мадрид, Испания*
- 17–18.06 – 16-й Ежегодный конгресс по педиатрии, *Париж, Франция*
- 05–06.07 – «Байкальский форум», *Иркутск, Россия*
- 05.09 – Конференция «Интегральный взгляд на ревматические болезни», *Ялта, Россия*
- 04–07.09 – 11-й Конгресс Европейской федерации по изучению боли (EFIC), *Валенсия, Испания*
- 11–14.10 – 38-й Ежегодный конгресс общества местной анестезии и терапии боли (ESRA), *Бильбао, Испания*
- 28–31.10 – 10-й Всемирный междисциплинарный конгресс по боли в нижней части спины и боли в области костей таза, *Антверпен, Бельгия*
- 08–13.11 – Ежегодный конгресс Американской коллегии ревматологов (ACR), *Атланта, США*