

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2019; 57(1)

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
Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко – д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов – д.м.н., Москва, Россия
Е.Г. Зоткин – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.М. Лиля – 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
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
E.G. Zotkin – Professor, DM, Moscow, Russia
A.M. Lila – 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:
Марусенко И.М., Ве-
зикова Н.Н., Кондри-
чина С.Н., Сильвестро-
ва Н.Д.

«Трудности выбора ген-
но-инженерного биоло-
гического препарата
для лечения псориаза
и псориатического арт-
рита».

Пустулезные высыпания
в области ладоней
у больной К после трех
инфузий ИНФ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадочкин, 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

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

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

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

Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490

e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

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

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2019;57(1):1–120

© 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 3.03.2019

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

- Ингибиторы Янус-киназа при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. 8
Е.Л. Насонов, А.М. Лила

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой. 17
Койлубаева Г.М., Решетняк Т.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Джумагулова А.С., Ткаченко Н.П., Каримова Э.Р., Жумакадырова А.Ж., Джишамбаев Э.Ж., Джайлобаева К.А., Насонов Е.Л.
- Воспалительные и поствоспалительные очаги в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом 28
Румянцева Д.Г., Эрдес Ш., Смирнов А.В.
- Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультразвукографии у больных остеоартритом коленных суставов 33
Петров А.В., Матвеева Н.В., Петров А.А.
- Русский перевод и валидация SarQoL® – опросника качества жизни для пациентов с саркопенией 38
Сафонова Ю.А., Лесняк О.М., Баранова И.А., Сулейманова А.К., Зоткин Е.Г.
- Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита 46
Авдеева А.С., Артюхов А.С., Дашинимаев Э.Б., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.
- Адаптация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS (ASAS Health Index) 56
Гайдукова И.З., Акулова А.И., Ребров А.П., Бочкова А.Г., Старцев С.Я., Эрдес Ш., Гайдукова Е.К., Поддубный Д.А.
- Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) 62
Гусева И.А., Крылов М.Ю., Демидова Н.В., Авдеева А.С., Смирнов А.В., Самаркина Е.Ю., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
- Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметин гуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите) 66
Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Глухова С.И., Баракат А.А., Гибадуллина Л.Р., Агарева Е.А., Федорова О.С., Тимофеева Т.С., Михайлова Г. Р., Насонова А.Е.

НЕПРЕРЫВНОЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

- Современная фармакотерапия псориазического артрита 75
Корсакова Ю.Л., Коротаяева Т.В.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Психологический стресс и ревматоидный артрит – интерференция патогенетических механизмов. 83
Туаева Н.О., Носырев А.Е., Ренадино И., Арлеевская М.И.

ОБЗОР

- Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей 91
Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Методические подходы к применению «Регистра детей с ювенильными артритами» на уровне специализированной медицинской помощи 100
Малиевский В.А., Малиевский О.А., Ахметшин Р.З., Гареева Г.Р., Жуков С.С., Перушина Е.П., Нурияхметова А.Ж., Нургалиева Л.Р., Хасанова А.А.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Биомеханика ходьбы до и после оперативного лечения повреждения мениска коленного сустава 106
Скворцов Д.В., Кауркин С.Н., Ахпашев А.А., Аззамов Д.С., Качаев А.С., Лобов А.Н., Плотников В.П., Журавлева А.И.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Трудности выбора генно-инженерного биологического препарата для лечения псориаза и псориазического артрита 111
Марусенко И.М., Везикова Н.Н., Кондричина С.Н., Сильвестрова Н.Д.

ЮБИЛЕЙ

- К 90-летию профессора Шакимовой Бакеш Шакимовны. 116

ИНФОРМАЦИЯ

- Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №21 от 8 декабря 2018 г. 117

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects 8
Nasonov E.L., Lila A.M.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Neuropsychic manifestations in the Kyrgyz cohort of patients with systemic lupus erythematosus 17
Koylubayeva G.M., Reshetnyak T.M., Aseeva E.A., Solovyov K.S., Dzhumagulova A.S., Tkachenko N.P., Karimova E.R., Zhumakadyrova A.Zh., Dzhishambaev E.Zh., Dzhailobayeva K.A., Nasonov E.L.
- Inflammatory and post-inflammatory lesions in the sacroiliac joints and lumbar spine according to magnetic resonance imaging in patients with early axial spondylarthritis 28
Rumyantseva D.G., Erdes Sh., Smirnov A.V.
- Assessment of clinical significance of ultrasonographic detection of hyperechogenic deposits in hyaline cartilage in patients with knee osteoarthritis 33
Petrov A.V., Matveeva N.V. Petrov A.A.
- Russian translation and validation of SarQoL® – quality of life questionnaire for patients with sarcopenia 38
Safonova Yu.A., Lesnyak O.M., Baranova I.A., Suleimanova A.K., Zotkin E.G.
- Changes of cytokine profile measures during the treatment of rheumatoid arthritis with rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) and the original drug (MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) 46
Avdeeva A.S., Artyukhov A.S., Dashinimaeva E.B., Cherkasova M.V., Nasonov E.L.
- Adaptation of the Russian version of the ASAS Health Index 56
Gaidukova I.Z., Akulova A.I., Rebrov A.P., Bochkova A.G., Startsev S.Ya., Erdes Sh., Gaidukova E.K., Poddubny D.A.
- The rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene and risk of early rheumatoid arthritis development (the REMARKA study) 62
Guseva I.A., Krylov M.Yu., Demidova N.V., Avdeeva A.S., Smirnov A.V., Samarkina E.Yu., Luchina E.L., Karateev D.E., Nasonov E.L.
- Evaluation of efficacy and safety of long-term use of amtolmetin guacil in rheumatic diseases: results of a 9-month observational AURORA study (Amtolmetin guacil: all-Russian Register for Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis) 66
Karateev A.E., Nasonov E.L., Glukhova S.I., Barakat A.A., Gibadullina R.L., Ageeva E.A., Fedorova O.S., Timofeeva T. S., Mikhailova G. R., Nasonova A. E.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis 75
Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Psychological stress and rheumatoid arthritis – interference of pathogenetic mechanisms 83
Tuaeva N.O., Nosyrev A.E., Renaudineau Y., Arleevskaya M.I.

REVIEW

- Comparison of radiography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of hand osteoarthritis 91
Kudinsky D.M., Smirnov A.V., Alekseeva L.I.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Methodological approaches to the use of the Register of children with juvenile arthritis at the level of specialized medical care 100
Malievsky V.A., Malievsky O.A., Akhmetshin R.Z., Gareeva G.R., Zhukov S.C., Pervushina E.P., Nuriakhmetova A.J., Nurgalieva L.R., Khasanova A.A.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Biomechanics of walking before and after surgical treatment of damaged menisci of the knee joint 106
Skvortsov D.V., Churkin S.N., Akhpashev A.A., Agzamov D.S., Kanaev A.S., Lobov A.N., Plotnikov V.P., Zhuravleva A.I.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Difficulties in choosing a biologic disease-modifying anti-rheumatic drug for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis 111
Marusenko I.M., Vezikova N.N., Kondrichin S.N., Silvestrov N.D.

ANNIVERSARY

- To 90th anniversary of professor Shakimova Bakesh Shakimovna 116

INFORMATION

- Protocol of meeting of the profile Commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on the specialty «Rheumatology» №21 from December 8, 2018 117

Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лиля¹

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: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 23.01.19

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии – восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня – далеки от разрешения. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ИВРЗ, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназы (JAK), так называемые Jakinibs. Рассмотрены современные достижения и тенденции, касающиеся применения ингибиторов JAK в лечении ИВРЗ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; цитокины; ингибиторы JAK; тофациитиниб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16.

JANUS KINASE INHIBITORS IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: NEW OPPORTUNITIES AND PROSPECTS Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.¹

Despite the great success in the diagnosis and treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), which led to a significant improvement in the prognosis in many patients, the fundamental medical problems of this pathology – the restoration of quality of life and reduction of mortality to the population level – are far from solution. This served as a powerful impetus to the study of new approaches to pharmacotherapy of IIRD, one of which is associated with the use of low-molecular synthetic drugs that inhibit intracellular "signal" molecules-Janus kinase (JAK), the so-called Jakinibs. The current achievements and trends concerning the use of JAK inhibitors in the treatment of IIRD are considered.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases; cytokines; JAK inhibitors; tofacitinib.

For reference: Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):8-16 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии – восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня – далеки от разрешения [1]. Это определяется тяжестью и гетерогенностью иммунопатологических механизмов, лежащих в основе ИВРЗ, недостаточностью знаний об их природе, отсутствием «чувствительных» и «специфичных» диагностических и прогностических биомаркеров, затрудняющими «персонификацию» терапии [2–4]. При ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА) и анкилозирующем спондилите (АС), несмотря на применение инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) [5], треть пациентов никогда не достигают ремиссии, а частота «безлекарственной» ре-

миссии не превышает 10–15% [6–8]. При этом на групповом уровне все ГИБП (в комбинации с метотрексатом – МТ – при РА), независимо от механизма их действия, обладают сходной эффективностью [9]. Патогенетически обоснованная инновационная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), системные васкулиты (СВ), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), системная склеродермия (ССД), разработана недостаточно [10, 11].

Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ИВРЗ, один из которых связан с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы Янус-киназы – (JAK), так называемые якинибы (Jakinibs) [12–14]. Первым представителем класса ингибиторов JAK является препарат тофациитиниб (ТОФА), который широко применяется в клинической практике для

лечения РА [15, 16]. Углубление знаний об иммунопатогенезе ИВРЗ и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления, а также материалы, накопленные в процессе клинического применения ТОФА при РА, стимулировали разработку новых ингибиторов JAK и расширения показаний для их применения при других ИВРЗ и «ревматических» иммуновоспалительных болезнях (ИВЗ): псориазе [17], ПсА [17], АС [17, 18], различных дерматологических заболеваниях [19], воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [20, 21], некоторых аутовоспалительных синдромах (интерферопатии I типа) [22], СКВ и дискоидной красной волчанке [23, 24], дерматомиозите (ДМ) [24], ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) [25, 26].

Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства ингибиторов JAK на молекулярном уровне связаны с модуляцией эффектов широкого спектра цитокинов – разнообразных по структуре белков, которые классифицируются на подгруппы в зависимости как от их биологических характеристик, так и от способности связываться с соответствующими суперсемействами их клеточных мембранных рецепторов [27]. К последним относятся рецепторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ17, трансформирующего фактора роста β , рецепторы с тирозинкиназной активностью, G-белок-связанные рецепторы и, наконец, рецепторы цитокинов I и II типов. После связывания цитокинов с соответствующими мембранными рецепторами различия биологических эффектов цитокинов (и факторов роста) ассоциируются с активацией различных внутриклеточных сигнальных путей. Цепи цитокиновых рецепторов I и II типа не обладают собственной ферментной активностью, но тесно связаны с внутриклеточными молекулами сигнального пути JAK–STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), который регулирует эффекты более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, являющихся важнейшими «регуляторами» иммунитета и гемопоэза [12] (табл. 1). Основными компонентами этого сигнального пути (наряду с внутриклеточными доменами рецепторов I и II типа) являются четыре Janus-киназы: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2), семь молекул ДНК-связывающих белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5A, STAT6), регулирующих транскрипцию генов, три молекулы PTP (protein tyrosine

phosphatase), четыре молекулы PIAS (protein inhibitors of activated STATs) и восемь молекул SOCS (supressors of cytokine signaling) [12, 28]. Взаимодействие цитокинов с рецепторами вызывает димеризацию их соответствующих внутриклеточных лиганд-специфических доменов, связывающих две молекулы JAK, приводя к изменению конформации и активации JAK. Активированная JAK подвергается ауто- и трансфосфорилированию и, в свою очередь, вызывает фосфорилирование рецепторной субъединицы, которая формирует «стыковочный» (docking) участок для связывания со STAT. Каждая JAK состоит из четырех структурных доменов, в составе которых присутствуют семь гомологичных участков (JH1–7). JH1 (киназный домен) представляет собой первичную каталитическую фосфотрансферазу, благодаря которой молекула аденозинтрифосфата (АТФ) связывается с аутофосфорилированным комплексом JAK и фосфорилированным STAT. На следующем этапе каскада сигнализации STAT, связываясь с рецепторами, дополнительно фосфорилируется JAK, что приводит к изменению ее молекулярной конформации и димеризации. Затем димер STAT отделяется (dissociation) от рецепторов и транслоцируется в ядро клеток, реализуя свои функции как фактора транскрипции, а именно – регулируя экспрессию генов посредством соответствующих ДНК-связывающих доменов. Ядерные «мишени» для STAT включают большое число генов «раннего ответа» (immediate early genes), а негативные регуляторы JAK-STAT предотвращают неконтролируемую цитокин-опосредованную активацию соответствующих клеток-мишеней. Селективность связывания цитокинов с рецепторами обеспечивает способность различных цитокинов привлекать (recruit) различные STAT, что в результате и определяет их специфические биологические эффекты на уровне транскрипции генов. Примечательно, что мутации и полиморфизмы генов JAK-STAT связаны с иммунопатогенезом аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний и злокачественных новообразований. Например, мутации JAK3 и TYK2 являются причиной иммунодефицитов, а полиморфизм JAK2 и STAT3 ассоциируется с развитием ИВЗ, включая ВЗК, псориаз, АС и болезнь Бехчета. Мутации JAK2 выявляются более чем у половины пациентов с миелопролиферативными опухолями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз) [14].

Таблица 1 Роль сигнального пути JAK–STAT в регуляции иммунитета и гемопоэза [27]

Семейство рецепторов	Цитокины	Активация JAK	Функция
Рецепторы типа I			
Общая γ -цепь	ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15, ИЛ21	JAK1/JAK3	Модуляция приобретенного иммунного ответа, созревание В-клеток, дифференцировка Th1-, Th2-, Th17- и В-клеток
gp130	ИЛ6, ИЛ11, ИЛ12, ИЛ23	JAK1/JAK2 и TYK2	Регуляция врожденного иммунитета, рост и дифференцировка Th1- и Th17-клеток, регуляция острофазового ответа, метаболизма глюкозы и липидов
Общая β -цепь	ИЛ3, ИЛ5, ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, лептин	JAK2/JAK2	Эритропоэз, миелопоэз, образование мегакариоцитов и тромбоцитов, дифференцировка и пролиферация Т-клеток
Рецепторы II типа			
	ИФН типа I, ИФН γ , ИЛ10, ИЛ22, ИЛ28	JAK1/JAK2 и TYK2	Дифференцировка Т-клеток, эффекторные функции лимфоцитов, активация макрофагов, регуляция иммунного ответа на кишечные бактерии и регуляция барьерной функции кишечника, врожденный противовирусный иммунитет

Примечание. gp – glycoprotein, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Th – Т-хелперы.

Следует особо подчеркнуть, что, хотя сигнализация нескольких «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ1 α/β , ИЛ17 и некоторых других), играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ, не контролируется JAK-STAT, их регуляция и биологические эффекты могут напрямую (или опосредованно) быть связаны с JAK-STAT, как на молекулярном уровне (взаимодействие JAK-STAT с другими сигнальными молекулами), так и на клеточном уровне в рамках «цитокриновой сети».

Механизм действия ингибиторов JAK связан с блокированием трифосфат-связывающего «кармана» каталитического домена киназы за счет нековалентных взаимодействий. В зависимости от селективности к различным изоформам ингибиторы JAK подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK. Необходимо принимать во внимание, что полная необратимая блокада JAK приводит к смертельным иммунодефицитным состояниям или нарушениям гомеостаза. Поэтому важнейшей фармакологической характеристикой ингибиторов JAK, во многом определяющей возможность их использования в клинической практике, является обратимость ингибиции этих сигнальных молекул. Общими фармакологическими свойствами всех ингибиторов JAK являются быстрое развитие и прекращение противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов после назначения и отмены препаратов в процессе лечения пациентов [14].

Характеристика клинических исследований, касающихся изучения эффективности ингибиторов JAK при ИВЗ, представлена в табл. 2.

Как уже отмечалось, ТОФА – первый ингибитор JAK (блокирует преимущественно JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2), включенный в международные [29, 30] и российские [31] клинические рекомендации по лечению РА, который следует назначать при недостаточной эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь МТ. ТОФА классифицируется как «таргетный» синтетический БПВП [32]. В многочисленных клинических исследованиях, в том числе шести рандомизированных плаце-

боконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III (более 6 тыс. пациентов), было показано, что ТОФА, эффективный при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ), в виде монотерапии не уступает по эффективности ингибиторам ФНО α (адалimumаб – АДА), в некоторых случаях позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким ГИБП [15, 16], включая ингибиторы ФНО α , моноклональные антитела (мАТ) к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ) и блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт – АБЦ) [16, 33], замедляет прогрессирование деструкции суставов [16]. Эффективность ТОФА подтверждается при использовании не только индекса DAS28-СРБ, нормализация которого в определенной степени отражает способность препарата ингибировать синтез ИЛ6 [34], но и клинических индексов, не инкорпорирующих С-реактивный белок (СРБ), например СDAI, а также показателей качества жизни пациентов [35]. По данным метаанализа РПКИ, ТОФА (и другие ингибиторы JAK) по крайней мере не уступают ГИБП в отношении влияния на боль и недомогание при РА [36]. Эффективность и безопасность ТОФА подтверждены в открытой фазе РПКИ (длительность около 8 лет, более 4 тыс. пациентов) [16] и в целом сходны с таковыми ГИБП [37]. В настоящее время создана новая лекарственная форма ТОФА, основанная на использовании осмотической системы, которая позволяет назначать ТОФА (11 мг) 1 раз в день, однако ее эффективность, по сравнению со стандартной терапией ТОФА, требует дальнейшего подтверждения [38].

Недавно были завершены два РПКИ фазы III, свидетельствующие об эффективности ТОФА у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП (OPAL Broaden) [39] и ингибиторам ФНО α (OPAL Beyond) [40], в отношении всех основных доменов ПсА – псориаса, артрита, дактилита и энтезита [41]. Ранее была продемонстрирована эффективность ТОФА при псориазе [42–44]. Примечательно, что псориатическое поражение кожи лучше контролировалось высокой дозой ТОФА (10 мг 2 раза в день), которая не уступала по эффективности ингибитору ФНО α этанерцепту (ЭТЦ), чем стандартной дозой препарата (5 мг 2 раза

Таблица 2 Ингибиторы JAK при ИВРЗ [14]

Препарат	Селективность	Заболевания	Статус
ТОФА (Tofacitinib)	JAK3/JAK1>JAK2	РА Псориаз ПсА ЯК ЮИА, СКВ, гнездная алопеция, АС, ССД, атопический дерматит БК Витилиго	Регистрация « « « Фаза III/II Не эффективен Эффективен (описание случаев)
БАРИ (Baricitinib)	JAK2>JAK1	РА Псориаз, атопический дерматит, ГКА, СКВ	Регистрация Фаза III/II
Филготиниб (Filgotinib)	JAK1	РА, БК, ЯК АС, ПсА, кожная волчанка, мембранозный волчаночный нефрит, увеит, СШ	Фаза III Фаза II
Упадацитиниб (Upadacitinib)	JAK1	РА, ПсА БК, ЯК, АС, атопический дерматит	Фаза III
Децернотиниб (Decernotinib)	JAK3	РА	Фаза II
Пефицитиниб (Peficitinib)	JAK	РА	Фаза III

Примечание. БАРИ – барицитиниб, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГКА – гигантоклеточный артериит.

в день). В настоящее время ТОФА официально зарегистрирован для лечения ПсА и включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), касающиеся фармакотерапии этого заболевания [45] при недостаточной эффективности БПВП (и ингибитора фосфодиэстеразы 4 апрамиласта), как альтернатива ГИБП (ингибиторы ФНО α , МАТ к ИЛ17, ИЛ12/23 и АБЦ).

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТОФА при АС [46, 47], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ) и высоким уровнем СРБ. Поскольку ПсА и АС ассоциируются с развитием увеита и ВЗК и эти заболевания связаны между собой общностью генетических и иммунопатологических механизмов [48, 49], представляют интерес данные, свидетельствующие об эффективности ТОФА при ЯК и, в меньшей степени, при БК [21, 50]. Следует обратить внимание на то, что JAK1 и JAK3 не участвуют в сигнализации цитокинов оси ИЛ17/ИЛ23, патологическая активация которой играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе псориаза, ПсА и СпА. Поэтому механизмы, определяющие эффективность ТОФА (и других ингибиторов JAK) при этих заболеваниях, до конца не ясны и могут обсуждаться только гипотетически [18]. Полагают, что один из них связан с подавлением эффектов ИЛ6, вызывающего при определенных условиях активацию «патогенных» Th17-клеток или других цитокинов (ИЛ22, ИФН γ), в большей или меньшей степени участвующих в патогенезе этих заболеваний.

Недавно для лечения РА зарегистрирован новый ингибитор JAK – барицитиниб (БАРИ), преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, который, в отличие от ТОФА, метаболизируется в почках без участия цитохрома P450 [51]. Как и ТОФА, БАРИ эффективен у пациентов с РА, резистентным к МТ и другим БПВП, ингибиторам ФНО α , а также АБЦ и ТЦЗ [52, 53]. При изучении БАРИ впервые были получены новые данные, расширяющие представление о перспективах применения ингибиторов JAK при РА. Во-первых, было показано, что при РА монотерапия БАРИ может превосходить по эффективности ингибитор ФНО α АДА [54]. Во-вторых, была установлена возможность снижения дозы БАРИ (с 4 до 2 мг/сут) у пациентов с РА после достижения ремиссии или низкой активности заболевания [55]. Все это вместе взятое в перспективе может иметь принципиально важное значение для совершенствования стратегии лечения РА в отношении выбора терапии и поддержания ремиссии [56].

В недавних исследованиях была продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK (в первую очередь, ТОФА) не только при псориазе, но и при других дерматологических заболеваниях [57]. Перспективы применения ингибиторов JAK в дерматологии связана в том числе и с возможностью создания топических форм этих препаратов [58]. Атопический дерматит (атопическая экзема) – весьма распространенное заболевание, иммунопатогенез которого связан с Th2-типом иммунного ответа, проявляющегося синтезом ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13 [59]. Один из механизмов, определяющих эффективность ингибиторов JAK при этом заболевании, связан с участием JAK1 и JAK2 в сигнализации ИЛ4. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности (снижение

индекса SCORAD – Severity Scoring of Atopic Dermatitis) ТОФА (5 мг 1 или 2 раза в сутки) [60], а также мазевой формы препарата [61] при атопическом дерматите. Гнездная алопеция (alopecia areata) рассматривается как аутоиммунное заболевание, проявляющееся преждевременным старением волосных фолликулов, в патогенезе которого важную роль играет ИФН γ -зависимая активация аутореактивных Т-клеток [62]. Развитие заболевания ассоциируется с гиперэкспрессией генов ИФН и цитокинов (ИЛ2 и ИЛ15), сигнализация которых регулируется JAK1 и JAK3. В серии открытых исследований установлена эффективность ТОФА при гнездной алопеции, в том числе у пациентов с сопутствующим псориазом [58]. К другим дерматологическим заболеваниям, при которых изучается возможность использования ингибиторов JAK, относятся витилиго, ладонно-подошвенный пустулез, идиопатическая многоформная эритема, кожная красная волчанка, ДМ [58, 63, 64], генерализованная морфея с эозинофильным фасциитом [65], кожный саркоидоз [66] и др.

По современным представлениям, ИВЗ в зависимости от преобладающих механизмов патогенеза классифицируются на две основные категории: аутоиммунные, в развитии которых основное значение играет активация приобретенного иммунитета, и аутовоспалительные, связанные с реакциями врожденного иммунитета [67]. Несмотря на столь кардинальные патогенетические различия, между этими формами патологии много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, эффекторных механизмов воспаления и подходов к фармакотерапии [68]. Одним из субтипов АВЗ является группа заболеваний и синдромов, определяющихся как интерферонопатии типа I, которые, в свою очередь, условно подразделяются на моногенные и спорадические. Напомним, что ИФН I типа (ИФН α и ИФН β) относятся к «провоспалительным» цитокинам, обладающим противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [69]. После связывания с гетеродимерным рецептором IFNAR (interferon- α/β receptor) сигнализация этих цитокинов опосредуется JAK1/ТYK2. Совсем недавно была продемонстрирована эффективность БАРИ у 18 пациентов с тремя формами моногенных интерферонопатий I типа: синдромом CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature), синдромом SAVI (Stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдромом Aicardi Goutieres [70]. Эффективность ТОФА также обнаружена при другом типе интерферонопатий – семейной ознобленной (chilblain) волчанке [71, 72], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [73]. Пристальное внимание привлекает роль ИФН в развитии СКВ и других классических аутоиммунных ИВРЗ, некоторые из которых рассматриваются как спорадические интерферонопатии I типа [74]. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о положительном влиянии ТОФА на течение аутоиммунной патологии у мышей с волчаночноподобным синдромом [75], что соответствует материалам клинических исследований, касающихся эффективности МАТ к ИФН α при СКВ [76]. Чрезвычайно важное значение имеет тот факт, что гипер-

экспрессия генов *ИФН* (так называемый «интерфероновый автограф») обнаружена при широком круге ИВЗ, в том числе ДМ, СВ (включая ГКА), СШ, ССД [74], которые в настоящее время рассматриваются как перспективные терапевтические «мишени» для фармакотерапии ингибиторами JAK (см. табл. 2).

В настоящее время разработаны (и продолжают активно разрабатываться) несколько ингибиторов JAK «второго поколения», основным отличием которых от ТОФА и БАРИ (пан-ингибиторы JAK) является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Предполагается, что создание препаратов, блокирующих активацию только одной изоформы JAK, потенциально может способствовать снижению риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), хотя нельзя исключить, что это может оказать негативное влияние на эффективность терапии [14, 77]. Следует, однако, подчеркнуть, что селективность ингибиторов в отношении различных изоформ JAK является относительной и дозозависимой [14], ее клиническое значение в отношении эффективности и безопасности терапии этими препаратами (по сравнению с неселективными ингибиторами JAK) не доказано [14].

Особый интерес представляет создание селективных ингибиторов JAK1 и TYK2. Селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду патогенетически значимых эффектов цитокинов семейства ИЛ6, которые играют очень важную роль в развитии РА и широкого спектра ИВЗ [78, 79], и в то же время не вызывать гематологических НЛР (цитопении), связанных с подавлением синтеза «гемопоэтических» цитокинов, ассоциирующихся с JAK2. Следует подчеркнуть, что ингибиторы JAK1 (селективные и неселективные), наряду с МАТ к ИЛ6-рецепторам (или ИЛ6), нередко рассматривают в контексте «анти-ИЛ6-терапии» [79]. В настоящее время проводится более 20 клинических исследований, касающихся изучения эффективности селективных ингибиторов JAK1: филготиниба (селективность в отношении JAK1 в 30 раз выше, чем JAK2) при различных субтипах РА [80], ПсА [81] и АС [82] и упацитиниба (АВТ-494) при РА – РПКИ фазы III SELECT Next (при недостаточной эффективности БПВП) и SELECY-Beyond (резистентность к ГИБП) [83–85].

TYK2 связан с сигнализацией относительно небольшой группы цитокинов: ИЛ12, ИЛ23 и ИФН I и II типа. Однако, поскольку именно ИЛ12 и ИЛ23 (а также ИЛ17, синтез которого регулируется ИЛ23) придают важнейшую роль в иммунопатогенезе псориаза, ПсА [86, 87] и ВЗК [88, 89], а МАТ к этим цитокинам с успехом используются для лечения данных заболеваний, возможности селективной блокады TYK2 представляют особый интерес. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибитора TYK2 (BMS-986165) при псориазе [90]. В настоящее время этот препарат проходит клинические испытания при ПсА, ВЗК и СКВ.

Селективные ингибиторы JAK3 блокируют сигнализацию так называемых $\gamma\delta$ -цитокинов (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15, ИЛ21). Несмотря на то что «ведущий» цитокин (или цитокины), определяющие эффективность блокады JAK3 при ИВЗ, не известны, данные РПКИ фазы II свидетельствуют об определенных клинических перспективах селективного ингибитора JAK3 (децернотиниб) при РА [91–93]. Следует, однако, иметь в виду, что децер-

нотиниб, взаимодействуя с СУР3А4, существенно влияет на метаболизм статинов и некоторых других часто применяемых в медицине лекарственных препаратов [94], что может ограничивать его применение у пациентов с ИВЗ с коморбидными заболеваниями. В настоящее время клинические исследования этого препарата приостановлены.

Большинство НЛР, возникающих на фоне лечения ингибиторами JAK, предсказуемы, так как связаны с блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза [37, 77]. Поскольку ингибиторы JAK подавляют эффекты многих цитокинов, принимающих участие в противоинфекционном иммунитете, наиболее частые НЛР связаны с развитием инфекционных осложнений (верхние дыхательные пути, мочеполовая система и желудочно-кишечный тракт). Однако инфекционные осложнения в большинстве случаев не тяжелые и не приводят к прерыванию лечения. Развитие тяжелых инфекций, в том числе оппортунистических (туберкулез, грибковые инфекции, пневмоцистная пневмония), наблюдается очень редко, их частота сходна с таковой на фоне лечения ГИБП. Исключением является герпетическая инфекция (*Herpes zoster*), риск которой в 2 раза выше, чем на фоне лечения ГИБП, особенно при сопутствующем применении глюкокортикоидов и МТ [95]. Развитие герпетической инфекции связывают с отменой антивирусных эффектов ИФН (JAK1 и JAK3), а также со снижением числа и ослаблением функции естественных киллерных клеток, врожденных (innate) лимфоидных клеток и CD8⁺ Т-клеток, участвующих в противовирусном иммунитете [92]. Учитывая высокий риск герпетической инфекции, пациентам старше 50 лет до назначения ингибиторов JAK рекомендуется вакцинация против вируса герпеса. Блокирование эффектов ИЛ6 (связанное с JAK1) ассоциируется с гиперлипидемией и соответствует данным, полученным при использовании МАТ к ИЛ6-рецепторам [96]. Напомним, что при РА наблюдается увеличение риска кардиоваскулярных осложнений, несмотря на снижение уровня липопротеидов низкой плотности и холестерина, что связывают с воспалительными механизмами развития атеросклеротического поражения сосудов. Вероятно, поэтому лечение ТОФА (и другими ингибиторами JAK) не приводит к нарастанию риска кардиоваскулярных осложнений, хотя у некоторых пациентов для контроля гиперлипидемии необходимо назначение терапии статинами [97]. Поскольку JAK2 регулирует активность цитокинов, участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, ингибиция JAK2, характерная для ТОФА и БАРИ, ассоциируется с развитием гематологических нарушений [77]: анемии, нейтропении, тромбоцитопении (ТОФА), в то время как на фоне лечения БАРИ описано развитие тромбоцитоза [77]. К другим НЛР относятся транзиторное нарушение функции почек [98], увеличение концентрации печеночных трансаминаз и риск перфорации кишечника [37, 77]. При анализе данных РПКИ БАРИ и ТОФА при РА было обращено внимание на увеличение риска венозных тромбозов [99, 100], однако причины и клиническое значение этого осложнения не ясны.

Таким образом, ингибиторы JAK – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, эффективных при РА и других ИВЗ

человека [12, 14]. Ингибиторы JAK, уникальный механизм действия которых связан с обратимым подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, могут обеспечивать быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний. Ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП. Во-первых, ГИБП блокируют только один «провоспалительный» цитокин, патогенетическое значение которого при различных субтипах заболеваний и на разных стадиях иммунопатологического процесса может существенно различаться [101]. Во-вторых, подавление эффектов только одного «провоспалительного» цитокина может непредсказуемо влиять на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов. С этим может быть связана недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных», на фоне лечения ГИБП. В качестве примера можно привести осложнение фармакотерапии ингибиторами ФНО α , определяющееся как «парадоксальный» псориаз, связанный, как полагают, с активацией ИФН-зависимого врожденного иммунного ответа, на фоне блокирования физиологических иммунорегуляторных эффектов ФНО α [102, 103]. Следует принимать во внимание и иммуногенность ГИБП, индуцирующих синтез антилекарственных антител, которые могут приводить к «вторичной» неэффективности ГИБП [104]. Важным достоинством ингибиторов JAK является таблетированная форма препаратов, способствующая лучшей приверженности лечению, по сравнению с парентеральным введением ГИБП, которые, кроме того, требуют особых условий транспортировки и хранения. Наконец, ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии, по крайней мере сравнимому с биоаналогами ГИБП. Немаловажное значение может иметь разработка топических лекарственных форм ингибиторов JAK для кожного применения (в дерматологии) или внутрикишечных (при ВЗК). Обсуждается возможность создания комбинированных ингибиторов сигнальных молекул, одновременно блокирующих JAK и SYK (spleen tyrosine kinase) [105], которая рассматривается как ключевой медиатор сигнализации иммунных рецепторов

«воспалительных» клеток (В-клетки, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы), играющих важную роль в развитии ИВЗ [106]. Большие надежды возлагаются на двойной ингибитор JAK1/ТYK2 (PF-0600841), который потенциально может одномоментно блокировать патогенетические механизмы, лежащие в основе развития как РА (ИЛ6), так и псориаза, СпА и ВЗК (ИЛ12/ИЛ23) [107]. Предварительные результаты свидетельствуют и об удовлетворительном профиле безопасности этого препарата у здоровых добровольцев и эффективности у пациентов с псориазом [108].

Нерешенные проблемы применения ингибиторов JAK при ИВЗ, диктующие необходимость дальнейших исследований, связаны с характеристиками оптимального «порога» ингибции активности изоформ JAK при различных заболеваниях, на разных стадиях болезней и у отдельных больных. Остается не ясным, связано ли отсутствие «ответа» на лечение ингибиторами JAK с преобладанием синтеза патогенетически значимых «JAK-независимых» цитокинов или недостаточным подавлением сигнализации «JAK-зависимых» цитокинов. В рамках совершенствования стратегии «Лечение до достижения цели» необходимо продолжить исследования наиболее эффективных схем комбинированной терапии ингибиторами JAK, глюкокортикоидами, МТ, а возможно, и ГИБП и поиск биомаркеров (полиморфизм генов *JAK/STAT* и др.), позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность лечения этими препаратами [109].

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

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 подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1473-83. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.003
- Iverson S, Des Rosiers C, Lesage S, et al. Biomarker-guided stratification of autoimmune patients for biologic therapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:56-63. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.006
- Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93-106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003
- Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):297-302. doi: 10.1097/BOR.0000000000000284
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):63-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Perrotta FM, De Socio A, Scriffignano S, Lubrano E. From clinical remission to residual disease activity in spondyloarthritis and its potential treatment implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(3):207-13. doi: 10.1080/1744666X.2018.1429918
- Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449

9. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
10. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
11. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):911-24. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.012
12. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
13. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
14. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
15. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
16. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
17. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018
18. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Apr 3. doi: 10.1093/rheumatology/key070
19. Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018y;23(3):5-9.
20. Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, Nielsen OH. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. *Pharmacol Ther.* 2018 Jul 23. pii: S0163-7258(18)30122-0. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.003
21. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2019;2 (принята к печати) [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. Place of tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;2 (accepted for printing) (In Russ.)].
22. Hoffman HM, Broderick L. JAK inhibitors in autoinflammation. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):2760-2. doi: 10.1172/JCI121526
23. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
24. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):1007-14. doi: 10.1111/jid.14064
25. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(12):83. doi: 10.1007/s11926-018-0792-7
26. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase I, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):86.
27. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
28. Hammaren HM, Virtanen AT, Raivola J, Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine.* 2018 Apr 20. pii: S1043-4666(18)30127-3. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.041
29. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
31. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
32. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
33. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178
34. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheum.* 2017;69(4):728-34. doi: 10.1002/art.39996
35. Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses. *Rheumatol Ther.* 2018 May 14. doi: 10.1007/s40744-018-0113
36. Odriozola I, Coste CS, Barnetche T, et al. Is There a Specific Effect of Jak-Inhibitors on Pain and Fatigue in Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10.
37. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234-43. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
38. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyozumi S, et al. Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):70-9. doi: 10.1093/rheumatology/key250
39. 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
40. Gladman D, 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
41. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
42. Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1079-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318

43. Bachelez H, van de Kerkof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
44. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1395-406. doi: 10.1111/bjd.13551
45. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
46. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
47. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
48. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
49. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
50. Fernandez-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panes J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(11):881-92. doi: 10.1080/1744666X.2018.1532291
51. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcph.354
52. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul 13. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7
53. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018 May;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
54. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoA1608345
55. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
56. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
57. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736-44. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
58. Hosking AM, Juhasz M, Mesinkovska NA. Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):535-44. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.018
59. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: Two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68-73. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.0
60. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):395-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.045
61. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902-11. doi: 10.1111/bjd.14871
62. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2018 Dec 15. pii: S0896-8411(18)30584-5. doi: 10.1016/j.jaut.2018.12.001
63. Kahn J, Deverapalli SC, Rosmarin D. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of various dermatologic diseases. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(3):198-208. doi: 10.12788/j.sder.2018.041
64. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis. *Int J Dermatol*. 2018;57(8):1007-14. doi: 10.1111/ijd.14064
65. Kim SR, Charos A, Damsky W, et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018;4(5):443-5. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.12.003
66. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, et al. Tofacitinib Treatment and Molecular Analysis of Cutaneous Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2540-6. doi: 10.1056/NEJMoa1805958
67. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
68. Bancheau R, Cepika AM, Bancheau J, Pascual V. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337-70. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
69. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
70. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
71. König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
72. Rodero MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
73. Seo J, Kang J-A, Dong In Suh DI, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1396-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
74. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
75. Ikeda K, Hayakawa K, Fujishiro M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunol*. 2017;18(1):41. doi: 10.1186/s12865-017-0225-9
76. Davison LM, Jorgensen TN. New Treatments for Systemic Lupus Erythematosus on the Horizon: Targeting Plasmacytoid Dendritic Cells to Inhibit Cytokine Production. *J Clin Cell Immunol*. 2017;8(6). doi: 10.4172/2155-9899.1000534
77. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1. doi: 10.1093/rheumatology/key339
78. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингиби́ция 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
79. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45

80. Taylor PC, Abdul Azeez M, Kiriakidis S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(10):1181-7. doi: 10.1080/13543784.2017.137
81. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32483-8
82. Van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2378-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2
83. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892
84. Burmester GR, Kremer JM, van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2503-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
85. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2513-24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
86. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018 Jun 15;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
87. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Aflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). pii: E530. doi: 10.3390/ijms19020530
88. Macaluso FS, Orlando A, Cottone M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Dec 20. doi: 10.1080/14712598.2019.1561850
89. Verstockt B, van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(1):31-47. doi: 10.1080/14712598.2017.1258399
90. Papp K, Gordon K, Thaci D, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1313-21. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
91. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):334-43. doi: 10.1002/art.38949
92. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, et al. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):46-55. doi: 10.1002/art.39473
93. Genovese MC, Yang F, Ostergaard M, Kinnman N. Efficacy of VX-509 (decernotinib) in combination with a disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: clinical and MRI findings. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1979-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208901
94. Zetterberg C, Maltais F, Laitinen L, et al. VX-509 (Decernotinib)-Mediated CYP3A Time-Dependent Inhibition: An Aldehyde Oxidase Metabolite as a Perpetrator of Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1286-95. doi: 10.1124/dmd.116.071100
95. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheum*. 2017;69(10):1960-8. doi: 10.1002/art.40189
96. Robinette ML, Cella M, Telliez JB, et al. Jak3 deficiency blocks innate lymphoid cell development. *Mucosal Immunol*. 2018;11(1):50-60. doi: 10.1038/mi.2017.38
97. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, et al. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug Saf*. 2018;41(5):473-88. doi: 10.1007/s40264-017-0628-9
98. Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:95. doi: 10.1186/s13075-015-0612-7
99. Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al. Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Saf*. 2018;41(4):357-61. doi: 10.1007/s40264-017-0622-2
100. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative risk of venous thromboembolism with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors: A cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2018 Dec 15. doi: 10.1002/art.40798
101. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-14. doi: 10.1097/BOR
102. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol*. 2018;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746
103. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4
104. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8
105. Blunt MD, Koehrer S, Dobson RC, et al. The Dual Syk/JAK Inhibitor Cerdulatinib Antagonizes B-cell Receptor and Microenvironmental Signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23(9):2313-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1662
106. Deng GM, Kytтары VC, Tsokos GC. Targeting Syk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2016;7:78. doi: 10.3389/fimmu.2016.00
107. Menet CJ. A Dual Inhibition, a Better Solution: Development of a JAK1/TYK2 inhibitor. *J Med Chem*. 2018;61(19):8594-6. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01397
108. Banfield C, Scaramozza M, Zhang W, et al. The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 Inhibitor (PF-06700841) in Healthy Subjects and Patients With Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(4):434-47. doi: 10.1002/jcph.1046
109. Barroso NS, Miller EZ, Furst DE. A Case Series on Patients on Tofacitinib in Combination With a Biologic. *J Clin Rheumatol*. 2018 Sep;24(6):349-51. doi: 10.1097/RHU.0000000000000663

Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой

Койлубаева Г.М.¹, Решетняк Т.М.^{2,3}, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Джумагулова А.С.¹, Ткаченко Н.П.¹, Каримова Э.Р.¹, Жумакадырова А.Ж.¹, Джишамбаев Э.Ж.¹, Джайлобаева К.А.¹, Насонов Е.Л.^{2,4}

¹Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³2/1, Barrikadnaya St., Build 1, Moscow 125993; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Гулазик Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Contact: Gulazik Koylubayeva; makmal@rambler.ru

Поступила 01.10.18

Цель исследования — изучить нейропсихические проявления системной красной волчанки (СКВ) в киргизской когорте больных.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, верифицированным согласно диагностическим критериям ACR (1997) и SLICC (2012), наблюдавшихся в клинике Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Признаки поражения нервной системы были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов с СКВ. С целью оценки нейропсихических проявлений СКВ (НПСКВ) использовались классификационные критерии ACR (1999). Нейропсихические нарушения диагностировались психиатром по МКБ-10. Когнитивные расстройства выявлялись психологом с применением специфического теста Mini-Mental State Examination (MMSE; мини-схема исследования психического состояния пациента).

Результаты и обсуждение. Различные признаки НПСКВ были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов с СКВ. Группы пациентов с НПСКВ и без них в начале исследования были сопоставимы по возрасту, времени от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза и по значению индекса SLEDAI-2K ($p > 0,05$). Острый вариант течения СКВ достоверно ассоциировался с НПСКВ. Острое течение СКВ отмечалось у 56 (54,38%) из 103 пациентов с НПСКВ и у 109 (30,53%) из 357 больных без НПСКВ [отношение шансов (ОШ) 2,71 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,73–4,24; $p < 0,001$]. Подострое и хроническое течение болезни выявлялось у сходного числа пациентов с НПСКВ — 24 (23,30%) и у 23 (23,33%) без НПСКВ (ОШ 5,75 при 95% ДИ 3,54–9,34; $p < 0,001$).

У большинства больных преобладало поражение центральной нервной системы (ЦНС) — у 71 (68,93%), реже выявлялась патология периферической нервной системы (ПНС) — у 32 (31,07%) из 103, а 4 (3,88%) больных имели сочетанное поражение ЦНС и ПНС. Одно проявление НПСКВ выявлялось у 37 (52,11%) больных, два — у 15 (21,13%), три — у 14 (19,72%) и четыре — у 5 (7,04%) из 71 больного с поражением ЦНС. Согласно критериям ACR (1999) у 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, из них 123 (79,35%) — нарушения со стороны ЦНС и 32 — ПНС (20,65%). Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила 76 (61,79%) и 47 (38,21%) соответственно. Чаще всего диагностировалась цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) — у 33 (43,42%) из 76 случаев очаговых нейропсихических нарушений ЦНС. Клинические проявления ЦВБ в основном характеризовались дисциркуляторной энцефалопатией — у 30 (90,91%), реже — ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева — у 2 (6,06%) и транзиторной ишемической атакой — у 1 (3,03%) из 33 случаев ЦВБ. Одно проявление было у 52,11% пациентов с патологией ЦНС. В остальных случаях отмечалось большее число симптомов ее поражения. Среди 47 диффузных поражений преобладали нейропсихические расстройства по типу психоза, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации — у 34 (72,34%).

Заключение. НПСКВ были выявлены у 22,39% пациентов. Острый вариант течения СКВ и очень высокая активность ассоциировались с НПСКВ. Риск развития НПСКВ при очень высокой активности СКВ был повышен в 5,75 раза. В подавляющем большинстве случаев у киргизских пациентов имело место вовлечение ЦНС (68,93%), вдвое реже — ПНС (31,07%), сочетанное поражение ПНС и ЦНС отмечалось реже (3,88%). У 47,89% больных отмечалось более одного проявления НПСКВ. У большинства больных с диффузными НПСКВ наблюдался психоз в виде зрительных и слуховых галлюцинаций (72,34%), а очаговые были представлены ЦВБ (43,42%) обычно в виде дисциркуляторной энцефалопатии (90,91%).

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейропсихические проявления; центральная нервная система; периферическая нервная система; киргизская когорта.

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Решетняк ТМ, Асеева ЕА и др. Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):17-27.

NEUROPSYCHIC MANIFESTATIONS IN THE KYRGYZ COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Koylubayeva G.M.¹, Reshetnyak T.M.^{2,3}, Aseeva E.A.², Solovoyov K.S.², Dzhumagulova A.S.¹, Tkachenko N.P.¹, Karimova E.R.¹, Zhumakadyrova A.Zh.¹, Dzhishambaev E.Zh.¹, Dzhalabayeva K.A.¹, Nasonov E.L.^{2,4}

The aim of the investigation was to study neuropsychic manifestations (NPM) of systemic lupus erythematosus (SLE) in the Kyrgyz cohort of patients.

Material and methods. The prospective study included 460 patients with a reliable diagnosis of SLE, verified according to the diagnostic criteria ACR (1997) and SLICC (2012), observed in the clinic of the Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy from January 2012 to December 2017. Signs of nervous system damage were revealed in 103 (22.39%) of 460 patients with SLE. Classification criteria of ACR (1999) were used to assess neuropsychic manifestations of SLE, which were diagnosed by the psychiatrist according to ICD-10. Cognitive disorders were detected by a psychologist using a specific test Mini-Mental State Examination (MMSE; mini-scheme study of the mental state of the patient).

Results and discussion. Various signs of NPM SLE were revealed in 103 (22.39%) of 460 patients with SLE. Groups of patients with and without NPM SLE at the beginning of the study were comparable in age, time from the appearance of the first signs of SLE to the verification of the diagnosis and the value of the SLEDAI-2K index ($p > 0.05$). Acute variant of SLE course was significantly associated with NPM SLE. The acute course of SLE was observed in 56 (54.38%) of the 103 patients with NPM SLE and 109 (30.53%) of the 357 patients without NPM SLE [odds ratio (OR) 2.71, 95% confidence interval (CI) of 1.73–4.24; $p < 0.001$]. Subacute and chronic course of the disease was diagnosed in a similar number of patients with NPM SLE – 24 (23.30%) and without NSAIDS – 23 (23.33%) (OR 5.75 95% CI 3.54–9.34; $p < 0.001$).

In the majority of patients the central nervous system (CNS) lesions prevailed. It was present in 71 (68.93%) patients, peripheral nervous system (PNS) pathology was less frequent and revealed in 32 (31.07%) of 103 cases, and 4 (3.88%) patients had combined CNS and PNS lesions. One manifestation of NPM SLE was detected in 37 (52.11%) patients, two – in 15 (21.13%), three – in 14 (19.72%) and four – in 5 (7.04%) of 71 patients with CNS lesions. According to the criteria of ACR (1999) in 103 patients 155 different NPM SLE were diagnosed: CNS disorders – in 123 (79.35%) and PNS pathology – in 32 (20.65%). The frequency of focal and diffuse CNS disorders was 61.79% and 38.21%, respectively. Cerebrovascular disease (CVD) was diagnosed most frequently – in 33 (43.42%) of the 76 cases of focal neuropsychiatric CNS disorders. Clinical manifestations of CVD were mainly characterized by discirculatory encephalopathy – in 30 (90.91%), less often – by ischemic stroke in the middle cerebral artery basin on the left – in 2 (6.06%) and transient ischemic attack – in 1 (3.03%) of 33 CVD cases. One manifestation was present in 52.11% of patients with CNS pathology. In other cases, there were more symptoms of its damage. Among the 47 diffuse lesions, neuropsychic disorders of the psychosis type prevailed, the main manifestations of which were visual and auditory hallucinations – in 34 (72.34%) patients.

Conclusion. NPM SLE was identified in 22.39% of patients. Acute variant of SLE and very high activity was associated with NPM SLE. The risk of NPM SLE developing in very high activity of SLE was increased by 5.75 times. In the vast majority of cases in Kyrgyz patients there was CNS involvement (68.93%), twice less – PNS damage (31.07%), combined lesion of PNS and CNS was noted less frequently (3.88%). 47.89% of patients had more than one manifestation of NPM SLE. In most patients with diffuse NPM SLE, psychosis was observed in the form of visual and auditory hallucinations (72.34%), and focal ones were presented by CVD (43.42%), usually in the form of discirculatory encephalopathy (90.91%).

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuropsychic manifestations; central nervous system; peripheral nervous system; Kyrgyz cohort.

For reference: Koylubaeva GM, Reshetnyak TM, Aseeva EA, et al. Neuropsychic manifestations in the Kyrgyz cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):17-27 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-17-27

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

Поражение нервной системы при СКВ отличается многообразием клинических проявлений в виде неспецифических, гетерогенных, а в некоторых случаях – редких нейропсихических нарушений со стороны центральной, периферической и автономной нервной системы [2]. Термин «нейропсихические проявления СКВ» (НПСКВ) носит общий характер и относится к серии неврологических и психических симптомов, непосредственно связанных с СКВ. В связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики НПСКВ в ряде случаев необходимо исключить другие потенциальные причины подобных нарушений, поскольку они ничем не отличаются от нейропсихических расстройств у больных без СКВ [3, 4].

К сожалению, весь спектр неврологических проявлений не нашел полного отражения в классификационных критериях СКВ, разработанных Международной организацией сотрудничества клиник по СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) [5]. Поэтому все известные на данный момент нейропсихиатрические синдромы, встречающиеся при СКВ, сводятся всего к 19 нозологическим формам, которые были предложены Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1999 г. [6]. Согласно данной классификации выделяют 12 НПСКВ со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и 7 – со стороны периферической нервной системы (ПНС). Нейропсихические проявления, связанные с поражением ЦНС, были подразделены на диффузные и очаговые расстройства, включающие 4 психических и 8 неврологических синдромов (табл. 1).

Потенциальными мишенями для иммунной агрессии могут быть самые разные компоненты нервной ткани [7, 8]. Большое значение в развитии неврологических нарушений при СКВ придается поликлональной В-клеточной активации и стимуляции рецепторов Т-лимфоцитов [9]. Оча-

говые и диффузные НПСКВ имеют различный механизм развития [10]. Очаговые НПСКВ ассоциированы с тромбообразованием, обусловленным продукцией антител к фосфолипидам (аФЛ) на фоне васкулопатии. Диффузные НПСКВ развиваются при участии аутоантител, индуцирующих повреждение самих нейронов вследствие дисфункции гематоэнцефалического барьера и пассивной диффузии антител в цереброспинальную жидкость либо активации ряда провоспалительных цитокинов *in situ* и каскада интерферона α [11–15].

Долгое время считалось, что в основе поражения ЦНС лежит иммунокомплексный васкулит. Однако, по данным некоторых морфологических исследований, истинный васкулит выявляется лишь в 10–15% случаев [2, 16–18].

Трудности ведения больных с НПСКВ в реальной клинической практике обусловлены отсутствием специфических лабораторных и морфологических маркеров поражения нервной системы, а также четких определений иммунокомплексного поражения ЦНС и истинного васкулита [19]. Учитывая данный факт, при ведении этой категории больных используется индивидуальный диагностический и терапевтический подход для выявления и лечения предполагаемой причины нейропсихических нарушений [20]. По данным некоторых исследований, НПСКВ от легких неврологических реакций до тяжелых нейропсихических расстройств наблюдаются у 25–75% пациентов с СКВ и в 39–50% случаев могут быть первым ее проявлением [21–23]. Развитие неврологических расстройств при СКВ сопровождается в большей степени астенией и тревогой и в меньшей степени – депрессией и ипохондрией, которые коррелируют с длительностью заболевания и возрастом больных [24].

Вовлечение ЦНС в период высокой активности заболевания является прогностически неблагоприятным признаком и по частоте смертельных исходов сопоставимо с поражением почек [25, 26]. Вовлечение в патологический процесс ЦНС в дебюте СКВ и отсутствие своевременной диагностики и лечения могут значительно ухудшить состояние больного и осложнить его прогноз.

Поражение ЦНС наблюдалось у 38,9% киргизских пациентов с СКВ по результатам ретроспективного анализа, преимущественно в виде эпилептических приступов (17%) и психоза (9,8%), проявившегося зрительными и слуховыми галлюцинациями, в том числе в трех случаях – галлюцинаторно-бредовым синдромом с переходом в делирий, в одном – стволовыми проявлениями в виде бульбарных нарушений [27].

Цель настоящего исследования – изучение НПСКВ в киргизской когорте больных в проспективном наблюдении.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, верифицированным согласно критериям ACR (1997) [28] и SLICC (2012) [5], наблюдавшихся в клинике Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2017 г.

Различные проявления поражения нервной системы были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов.

Психические нарушения диагностировались психиатром по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Неврологические проявления СКВ верифицировались неврологом с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ), эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ), электронейромиографии верхних и нижних конечностей (ЭНМГ), игольчатой электронейромиографии верхних и нижних конечностей (ИЭНМГ). Для нейровизуализации головного мозга проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) без контрастирования.

Когнитивные нарушения (КН) выявлялись психологом с применением специфического теста Mini-Mental State Examination (MMSE; мини-схема исследования психического состояния пациента). Это краткий опросник из 30 пунктов, используемый для выявления возможных КН, в частности деменции. Результаты теста могут иметь следующие значения: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – преддементные КН; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Вариант дебюта заболевания верифицировался по классификации В.А. Насоновой (1972): острый, подострый или хронический. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 – нет активности, 1–5 – низкая, 6–10 – средняя, 11–19 – высокая и >20 баллов – очень высокая активность) [29].

Скрининговое иммунологическое исследование с помощью иммуноблота «ЛИА-Мах 17» для выявления антител к Sm-антигену с полипептидом D1, а также SS-A/Ro52kD и SS-A/Ro60kD, SS-B/La антигенам было проведено 59 (57,28%) из 103 больных с НПСКВ и 243 (68,08%) из 357 пациентов без НПСКВ.

С целью определения иммунологической активности СКВ исследовались антитела к двуспиральной ДНК (а-дсДНК) методом иммуноферментного анализа (ИФА) – у 89 (86,41%) и компоненты комплемента (С3, С4) методом иммунонефелометрического анализа (ИНФА) – у 65 (63,11%) из 103 больных с НПСКВ. С3-, С4-компоненты комплемента определялись у 225 (63,02%) и а-дсДНК – у 339 (94,96%) из 357 пациентов без НПСКВ.

Выявление антиядерных антител (АНА) к различным компонентам ядра на клеточной линии Нер2 методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) с разведением сыворотки крови больных с титром более 1:320 проводилось у 45 (43,69%) из 103 пациентов с НПСКВ и у 183 (51,26%) – в группе без НПСКВ. аФЛ с определением волчаночного антикоагулянта (ВА), ложноположительной реакции Вассермана, уровней антител к кардиолипину (аКЛ) IgG, IgM-изотипов, антител к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ) IgG-, IgM-изотипов проводилось у 39 (37,86%) из 103 больных с НПСКВ и у 22 (6,16%) из 357 пациентов без НПСКВ.

Прямая реакция Кумбса была выполнена у 31 (30,09%) из 103 больных с НПСКВ (из них с поражением ЦНС – 22 и ПНС – 9) и у 36 (10,08%) из 357 пациентов без НПСКВ.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование. Обязательные инструментальные исследования включали проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) с визуализацией перикарда, клапанного аппарата сердца, определением систолического артериального давления. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) верифицировалась по результатам ЭхоКГ, если систолическое давление в легочной артерии превышало 50 мм рт. ст.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$, переменные с непараметрическим распределением – в виде медианы с интерквартильным разбросом [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении качественных показателей между группами использовались критерии χ^2 . Учитывая эффект множественности сравнений, применялась поправка Бонферрони. В последующем для выявленных таким методом риск-факторов поражения нервной системы оценивалась сила их влияния с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1 НПСКВ согласно критериям ACR (1999)

	ЦНС	ПНС
	<i>Очаговые НПСКВ:</i>	1 ОВДП (синдром Гийена-Барре)
1.	Асептический менингоэнцефалит	2. Автономные расстройства
2.	Цереброваскулярная болезнь	3. Мононевропатия
3.	Демиелинизирующий синдром	4. Миастения гравис
4.	Головные боли	5. Невропатия черепно-мозговых нервов
5.	Двигательные нарушения (хорея)	6. Плексопатия
6.	Миелопатия	7. Полиневропатия
7.	Судороги и судорожные расстройства	
	<i>Диффузные НПСКВ:</i>	
8.	Острое нарушение сознания (делирий)	
9.	Чувство страха (тревожные расстройства)	
10.	КН	
11.	Расстройства настроения	
12.	Психоз	

Примечание. ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия.

Результаты

Различные проявления поражения нервной системы были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов с СКВ (табл. 2). Большинство из них были женщины – 91 (88,35%) из 103, в возрасте от 25 до 40 лет (медиана – 30 [25; 40 лет]), преимущественно киргизской национальности – 83 (80,52%), с небольшой давностью заболевания (медиана длительности болезни – 2,0 [0,6; 7,0] года). Группы пациентов, имевших и не имевших при включении в исследование проявления поражения нервной системы, были сопоставимы по возрасту, времени от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, по значению индекса SLEDAI-2K. Острый вариант течения СКВ достоверно ассоциировался с НПСКВ. Острое течение СКВ отмечалось у 56 (54,38%) из 103 пациентов с НПСКВ (см. табл. 2) и у 109 (30,53%) из 357 – без НПСКВ (ОШ 2,71; 95% ДИ 1,73–4,24; $p < 0,001$). Подострое и хроническое течение болезни у пациентов с НПСКВ и без них выявлялось примерно с одинаковой частотой – 24 (23,30%) и 23 (23,33%) случая соответственно.

Наиболее часто у пациентов с НПСКВ регистрировалась очень высокая ($n=51$) и высокая ($n=36$) активность патологического процесса, о чем свидетельствует высокое среднее значение индекса активности SLEDAI-2K – $20,32 \pm 9,48$ балла (см. табл. 2). В то же время частота высокой активности СКВ в обеих группах была сопоставима. С умеренной активностью было 11 (10,68%), с низкой – всего 5 (4,85%) пациентов; ремиссии не было ни у одного больного. Низкая и умеренная активность СКВ достоверно чаще наблюдалась у пациентов без НПСКВ. Очень высокая активность СКВ достоверно чаще выявлялась при НПСКВ (ОШ 5,75; 95% ДИ 3,54–9,34; $p < 0,001$).

Иммунологические нарушения были выявлены у 99 (96,12%) из 103 больных НПСКВ. Как видно из табл. 3,

при иммунологическом исследовании антитела к Sm-антигену с полипептидом D1 были обнаружены у 35 (59,32%) и к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La антигенам – у 30 (50,85%) из 59 обследованных пациентов. У 28 (80%) из 35 больных, позитивных по антителам к Sm-D1-антигену, было выявлено поражение ЦНС, а у 7 (20%) – ПНС. Частота иммунологических нарушений, имевших и не имевших НПСКВ, была сопоставима (96 и 90% соответственно). У 112 (46,09%) из 243 обследованных больных без НПСКВ были обнаружены антитела к Sm-D1-антигену и у 108 (44,44%) – к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La антигенам.

Иммунологическая активность заболевания проявлялась повышением уровня а-дсДНК у 77 (86,52%) из 89 и дефицитом С3-, С4-компонентов комплемента у 48 (73,85%) из 65 больных с НПСКВ. У 53 (69%) из 77 пациентов с НПСКВ с повышенными уровнями а-дсДНК отмечалось поражение ЦНС, а у остальных 24 (31%) – ПНС. Сходная иммунологическая активность отмечалась и у пациентов без НПСКВ: у 247 (72,86%) из 339 обследованных выявлялось повышение уровня а-дсДНК и у 151 (67,11%) из 225 обследованных – дефицит С3-, С4-компонентов комплемента.

Прямая реакция Кумбса была положительной у 11 (35,48%) из 31 обследованного больного с НПСКВ (9 из них – с поражением ЦНС и 2 – ПНС) и у 20 (55,56%) из 36 обследованных пациентов без НПСКВ.

Позитивны по АНА были 43 (95,56%) из 45 обследованных больных с НПСКВ: гомогенный тип свечения – у 16 (37,21%), крапчатый – у 14 (32,56%) и периферический – у 10 (23,26%), реже цитоплазматический – у 2 (4,65%) и нуклеолярный – у 1 (2,32%). Только у 2 (4,44%) из 45 пациентов с НПСКВ АНА не были обнаружены, что может быть связано с большей длительностью заболевания и проводимой терапией. В группе без НПСКВ АНА

были выявлены у 171 (93,44%) из 183 обследованных пациентов: у 74 (43,27%) – крапчатое, у 52 (30,41%) – гомогенное, у 27 (15,79%) – периферическое и у 18 (10,53%) – нуклеолярное свечение

аФЛ были обнаружены у 12 (30,77%) из 39 обследованных пациентов с НПСКВ и у 16 (72,73%) из 22 – без НПСКВ. Позитивность по этим антителам ассоциировалась с АФС. Как следует из табл. 3, наиболее частым серологическим маркером АФС в обеих группах пациентов были аКЛ.

У 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, 123 (79,35%) со стороны ЦНС и 32 (20,65%) – ПНС. Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила соответственно 76 (61,79%) и 49 (38,21%; табл. 4).

У 33 (43,42%) из 76 больных с очаговыми и нейропсихическими нарушениями была диагностирована цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Ее клиническая картина была представлена в основном дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП; $n=30$),

Таблица 2 Клинико-демографическая характеристика больных

Параметры	Пациенты с НПСКВ (n=103)	Пациенты без НПСКВ (n=357)	p
Пол: женщины/мужчины, n (%)	91 (88,35) / 12 (11,65)	337 (94,40) / 20 (5,60)	<0,05
Расовая принадлежность, киргизы/азиаты/европеоиды, n	83/14/6	313/29/15	<0,05
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [25; 40]	27 [26; 43]	нд
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,4; 3,0]	1,0 [0,3; 4,0]	нд
Длительность СКВ при первичном обращении, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [0,6; 7,0]	3,0 [0,8; 8,0]	<0,05
Варианты течения СКВ, n (%):			
острое	56 (54,37)	109 (30,53)	<0,0001
подострое	24 (23,30)	123 (34,45)	<0,05
хроническое	23 (22,33)	125 (35,02)	<0,05
SLEDAI-2K, баллы, M±SD	20,32±9,48	12,77±6,68	нд
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%):			
ремиссия (0)	0	8 (2,24)	<0,05
низкая (1–5)	5 (4,85)	32 (8,96)	<0,05
умеренная (6–10)	11 (10,68)	112 (31,37)	<0,05
высокая (11–19)	36 (34,95)	153 (42,86)	нд
очень высокая (20 и более)	51 (49,52)	52 (14,57)	<0,001

Примечание. нд – различия не достоверны.

кроме того, у двух больных развился ишемический инсульт (ИИ) средней мозговой артерии (СМА) слева и у одного – транзиторная ишемическая атака (ТИА). У пациентов с диффузными НПСКВ обычно наблюдались нейропсихические расстройства по типу психоза, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации, отмечавшиеся у 34 (72,34%) из 47 больных с диффузными НПСКВ.

Одно проявление НПСКВ выявлялось у 37 (52,11%), два – у 15 (21,13%), три – у 14 (19,72%) и четыре – у 5 (7,04%) из 71 больного с поражением ЦНС (табл. 5).

Среди пациентов с одним проявлением поражения ЦНС у 17 был психоз в виде зрительных и слуховых галлюцинаций и у 12 – генерализованные тонико-клонические приступы, у 4 – ЦВБ, проявлявшаяся ДЭП, у одного – расстройство настроения, у одного – асептический менингоэнцефалит и у одного – демиелинизирующий процесс.

Два проявления НПСКВ наблюдались у 15 (21,13%) из 71 больного, у 7 из них – с преобладанием психоза с ДЭП. У 12 больных наряду с ДЭП диагностировались два различных НПСКВ, в большинстве случаев в сочетании с психозом (n=6) и/или с демиелинизирующим синдромом (n=8), реже – с миелопатией (n=5) или КН (n=4).

Три различных НПСКВ регистрировались у 14 (19,72%) из 71 больного. В основном это были пациенты с ДЭП и с острым психозом (зрительными и слуховыми галлюцинациями), у которых кроме этого выявлялись симптомы миелопатии с явлениями тетрапареза и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи (n=3).

Четыре проявления НПСКВ наблюдались у 5 больных, имевших признаки демиелинизирующего процесса, выявленные при МРТ головного мозга в виде единичных очагов глиоза преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах. Так, у одной пациентки, 22 лет, в первые дни госпитализации на фоне выраженной ДЭП отмечались эпизоды зрительных и слуховых галлюцинаций, в последующие дни, несмотря на стандартную терапию, развились генерализованные приступы, осложнившиеся мозговой комой. На МРТ головного мозга у данной больной определялись единичные перивентрикулярные билатеральные очаги глиоза в лобных долях, расширение III желудочка и субарахноидального пространства. У второй пациентки, 26 лет, с выраженной ДЭП и тревожным расстройством в виде панических атак, наблюдались смешанные приступы (генерализованные

Таблица 3 Иммунологическая характеристика пациентов

Иммунологические показатели	Пациенты с НПСКВ, n (%)	Пациенты без НПСКВ, n (%)
Скрининговое иммунологическое исследование СКВ		
Иммуноблот «ЛИА-Мах 17»	n=59	n=243
Антитела к Sm-D1-антигену (+)	35 (59,32)	112 (46,09)
Антитела к Sm-D1-антигену (-)	24 (40,68)	131 (53,91)
Антитела к U1sn-RNP-антигену (+)	16 (27,12)	60 (24,69)
Антитела к U1sn-RNP-антигену (-)	43 (72,88)	183 (75,31)
Антитела к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La (+)	30 (50,85)	108 (44,44)
Антитела к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La (-)	29 (49,15)	135 (55,56)
Определение уровня а-дсДНК	n=89	n=339
Повышение уровня	77 (86,52)	247 (72,86)
Нормальные значения	12 (13,48)	92 (27,14)
Исследование С3- и С4-компонентов комплемента	n=65	n=225
Дефицит комплемента	48 (73,85)	151 (67,11)
Нормальные значения	17 (26,15)	74 (32,89)
аФЛ	n=39	n=22
Позитивность по аКЛ IgG- и IgM-изотипов	7 (17,95)	10 (45,45)
Позитивность по анти-β2-ГПИ IgG- и IgM-изотипов	3 (7,69)	2 (9,09)
ВА	1 (2,56)	0
Ложноположительная реакция Вассермана	1 (2,56)	4 (18,18)
Определение АНФ	n=45	n=183
АНФ (+)	43 (95,56)	171 (93,44)
АНФ (-)	2 (4,44)	12 (6,56)
Прямая реакция Кумбса	n=31	n=36
	11 (35,48)	20 (55,56)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор, «ЛИА-Мах 17» – линейный иммунный анализ с максимальным определением 17 антиядерных антител.

Таблица 4 Частота НПСКВ у пациентов с поражением ЦНС, n (%)

Признаки НПСКВ по критериям ACR (1999)	НПСКВ (n=123)
<i>Очаговые НПСКВ</i>	
1. Асептический менингоэнцефалит	76 (61,79)
2. ЦВБ (васкулопатия):	1 (1,32)
ДЭП	33 (43,42)
ИИ в бассейне СМА слева	30 (90,91)
ТИА	2 (6,06)
3. Демиелинизирующий синдром по данным МРТ головного мозга:	1 (3,03)
очаги глиоза в субкортикальных и перивентрикулярных отделах	15 (19,74)
перивентрикулярные очаги лейкомаляции	12 (80,0)
4. Головные боли, не купирующиеся наркотическими анальгетиками	3 (20)
5. Двигательные нарушения (хорея)	0
6. Миелопатия с нарушением функции тазовых органов	0
7. Судороги и судорожные расстройства	7 (9,21)
<i>Диффузные НПСКВ</i>	
8. Острое нарушение сознания (делирий)	20 (26,31)
9. Тревожные состояния (чувство страха)	47 (38,21)
10. КН	2 (4,26)
11. Расстройства настроения (депрессивные состояния)	2 (4,26)
12. Психоз	6 (12,76)
12.1. Волчаночный психоз:	3 (6,38)
– зрительный	34 (72,34)
– слуховой	10 (29,41)
– слуховой + зрительный	8 (23,53)
12.2. Обусловленный приемом ГК	16 (47,06)
	0

Примечание. Процент очаговых и диффузных нейропсихиатрических нарушений у пациентов с СКВ высчитывался из всех 123 случаев, процент отдельных случаев очаговых и диффузных нейропсихиатрических проявлений рассчитывался из 76 и 47 случаев соответственно, процент отдельных проявлений – из числа общего количества этих проявлений. ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 5 Клиническая характеристика сочетанных НПСКВ у 71 больного СКВ с поражением ЦНС, n (%)

Показатель	Значение
<i>Одно проявление НПСКВ</i>	37 (52,11)
1. Судороги и судорожные расстройства	12 (32,43)
2. ЦВБ:	5 (13,51)
ДЭП	1 (2,70)
ДЭП с двусторонней пирамидной недостаточностью	1 (2,70)
ДЭП с бульбарным синдромом	1 (2,70)
ДЭП с атаксическим синдромом	1 (2,70)
ТИА	1 (2,70)
3. Психоз (зрительные и слуховые галлюцинации)	17 (45,94)
4. Расстройство настроения (депрессивное расстройство)	1 (2,70)
5. Асептический менингоэнцефалит	1 (2,70)
6. ДС на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА справа с легким верхним монопарезом	1 (2,70)
<i>Два проявления НПСКВ</i>	15 (21,13)
1. ДЭП + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации)	7 (46,67)
2. ДЭП + судороги и судорожные расстройства	2 (13,33)
3. Психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + расстройство настроения (депрессивное расстройство)	2 (13,33)
4. ИИ в бассейне СМА слева с правосторонней гемиплегией и смешанной афазией + ДС	1 (6,67)
5. ДЭП + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА справа с левосторонним гемипарезом)	1 (6,67)
6. ДЭП с тетрапарезом по центральному типу + ДС	1 (6,67)
7. Судороги и судорожные расстройства с развитием мозговой комы + ДС	1 (6,67)
<i>Три проявления НПСКВ</i>	14 (19,72)
1. ДЭП + психоз (слуховые галлюцинации) + миелопатия с нижним вялым парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи	1 (7,1)
2. ДЭП + психоз (зрительные галлюцинации) + миелопатия с нижним вялым парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи	1 (7,1)
3. ДЭП с тетрапарезом + психоз (зрительные галлюцинации) + выраженные КН	1 (7,1)
4. ДЭП + психоз (зрительные галлюцинации) + КН	1 (7,1)
5. ДЭП + миелопатия с грубым тетрапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи + психоз (зрительные галлюцинации)	1 (7,1)
6. ДЭП с атаксическим синдромом + миелопатия грудного отдела с нижним парапарезом + КН	1 (7,1)
7. ИИ в бассейне СМА слева с грубым левосторонним гемипарезом, с элементами моторной афазии + КН + ДС	1 (7,1)
8. ДЭП + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА слева с минимальным правосторонним гемипарезом) + судороги и судорожные расстройства	1 (7,1)
9. ДЭП с атаксическим синдромом + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА справа с левосторонним грубым гемипарезом) + КН	1 (7,1)
10. ДЭП + делирий + ДС	1 (7,1)
11. ДЭП с бульбарным синдромом, двусторонней пирамидной недостаточностью и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи + делирий + ДС	1 (7,1)
12. ДЭП с атаксическим синдромом + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + ДС	1 (7,1)
13. ДЭП с центральным тетрапарезом и бульбарным синдромом + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + ДС	1 (7,1)
14. Острый поперечный миелит с выраженным тетрапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу императивных позывов к мочеиспусканию и задержки мочи + судороги и судорожные расстройства + ДС	1 (7,1)
<i>Четыре проявления НПСКВ</i>	5 (7,04)
1. ДЭП + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + судороги и судорожные расстройства + ДС	1 (20)
2. ДЭП + тревожное расстройство в виде панических атак + судороги и судорожные расстройства + ДС	1 (20)
3. Миелопатия грудного отдела с нижним центральным парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи + тревожное состояние + расстройство настроения (депрессивное расстройство) + ДС	1 (20)
4. ДЭП + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне ПМА справа с левосторонней пирамидной недостаточностью) + психоз (зрительные галлюцинации) + судороги и судорожные расстройства	1 (20)
5. ДЭП + рецидивирующий поперечный миелит с нижним парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи и недержания кала + органическая деменция + ДС	1 (20)

Примечание. ДС – демиелинизирующий синдром, ПМА – передняя мозговая артерия.

и по типу абсансов) с выявлением единичных очагов глиоза в субкортикальных и перивентрикулярных отделах размером от 3 до 7 мм. В третьем случае, у больной 35 лет с ДЭП и клинической картиной рецидивирующего попе-

речного миелита с тетрапарезом и нарушением функции тазовых органов, была диагностирована органическая деменция. На МРТ головного мозга были обнаружены неспецифические изменения в виде расширения тел боко-

вых желудочков, субарахноидального пространства, сylvиевых и кортикальных борозд с признаками субатрофии извилин, с единичными очагами глиоза до 8,0 мм в проекции базальных ядер, субкортикальных и перивентрикулярных отделах. У четвертой пациентки, 23 лет, с перенесенным ИИ в бассейне правой СМА с левосторонней пирамидной недостаточностью и ДЭП, наблюдались зрительные галлюцинации с однократным эпизодом генерализованного эпилептического приступа. На МРТ были выявлены линейная лейкомаляция белого вещества головного мозга, умеренное расширение субарахноидального и периваскулярного пространства Вирхова–Робина, с очагом кистозно-глиозной дегенерации размером 18×11 мм. У пятого пациента, 26 лет, с миелопатией грудного отдела спинного мозга и нижним центральным парезом и нарушением функции тазовых органов, отмечались явления тревожного и депрессивного синдромов. При МРТ были обнаружены единичные перивентрикулярные очаги глиоза размером от 3 до 5 мм.

В табл. 6 приведена частота поражения ПНС у пациентов с СКВ. ОВДП по типу Гийена–Барре была выявлена у одного пациента 32 лет; она клинически проявлялась периферическим тетрапарезом, подтвержденным при ЭНМГ в виде аксонопатии большеберцовых, малоберцовых, подошвенных, срединных, локтевых и лучевых нервов с обеих сторон, сопровождавшимся повышением содержания белка в спинномозговой жидкости до 0,6 г/л.

Автономные расстройства, характеризовавшиеся синкопальными состояниями и артериальной гипотензией, выявлялись всего у 3 (9,38%) из 32 больных.

У 8 пациентов выявлялись мононевриты. У пяти из них наблюдались признаки мононеврита одной локализации (у двоих – неврит малоберцового нерва, у двоих – подошвенного нерва и у одного – большеберцового нерва). У трех больных была множественная мононевропатия: у одного – с поражением локтевого, срединного и лучевого нервов, у одного – локтевого, срединного и большеберцового нервов, у одного – срединного и локтевого нервов.

Поражение черепно-мозговых нервов встречалось у двух больных в виде невропатии тройничного (n=1) и лицевого (n=1) нервов.

У 18 (56,25%) из 32 больных с поражением ПНС преимущественно наблюдалась клиническая картина дистальной полиневропатии нижних конечностей, сенсорно-моторной формы.

Сравнительный анализ критериальных признаков СКВ у пациентов с поражением ЦНС, ПНС и без НПСКВ с применением классификационных критериев заболевания по SLICC (2012) представлен в табл. 7. Язвы слизистой оболочки полости рта достоверно чаще встречались у пациентов без НПСКВ, чем у больных, имевших поражение ЦНС и ПНС. Полисерозит с большей частотой наблюдался у больных без НПСКВ, чем у пациентов с поражением ПНС. Лейкопения чаще выявлялась у больных без НПСКВ по сравнению с пациентами, имевшими поражение ЦНС, а у последних лимфопения наблюдалась чаще, чем у пациентов с поражением ПНС, и значительно реже, чем у больных без НПСКВ.

Иммунологические нарушения в виде гипокомплементемии и положительной прямой реакции Кумбса ассоциировались с поражением ЦНС, а позитивность по аФЛ – с отсутствием НПСКВ.

Обсуждение

НПСКВ, по данным разных исследований, наблюдаются у 14–80% взрослых пациентов, страдающих СКВ [30]. Они могут встречаться в дебюте СКВ как единственное проявление заболевания, особенно часто это бывает у детей и подростков [23, 31, 32]. Наличие у больных НПСКВ приводит к значительному снижению качества жизни и ассоциируется с неблагоприятным жизненным прогнозом [33]. Так, частота смертельных исходов у больных с НПСКВ значительно выше, по сравнению с общей популяцией, в большинстве случаев они связаны с инфекционными и сердечно-сосудистыми осложнениями, а также тяжелым течением самих нейропсихических нарушений [34, 35]. При этом значительное число пациентов с СКВ без явных нейропсихических проявлений могут иметь субклинические когнитивные и цереброваскулярные нарушения, депрессию и тревогу [36].

Изучение НПСКВ в течение длительного времени носило исключительно описательный характер. Только в 1999 г. АСР предложила классификацию НПСКВ, согласно которой выделенные 19 нейропсихических синдромов подразделяются на две категории: поражение ЦНС и ПНС. Кроме этого, выделяют диффузный и очаговый характер поражения ЦНС. Однако использование данной классификации в реальной клинической практике несколько ограничено из-за неспецифичности некоторых неврологических синдромов. Например, головные боли, тревожное состояние, расстройство настроения, КН могут быть отнесены к СКВ только в отдельных случаях при соответствующей клинической картине [37, 38]. А другие симптомы поражения ЦНС, не включенные в критерии НПСКВ по АСР, такие как оптикомиелит

Таблица 6 Частота поражения ПНС у пациентов с НПСКВ (n=32), n (%)

Показатель	Значение
Одно проявление:	
1. ОВДП (синдром Гийена–Барре)	1 (3,12)
2. Автономные расстройства (вегетативные нарушения):	3 (9,38)
– синкопальные состояния	2
– колебания АД (артериальная гипотензия)	1
3. Мононевропатии	8 (25,0)
3.1. Единственного нерва:	5
– большеберцового нерва	1
– малоберцового нерва	2
– подошвенного нерва	2
3.2. Множественная:	3
ЛСЛН	1
ЛСБН	1
СЛН	1
4. Миастения гравис	0
5. Черепно-мозговые невропатии:	2 (6,25)
– тройничного нерва	1
– лицевого нерва	1
6. Плексопатия	0
7. Полиневропатии:	18 (56,25)
– ВК	4
– НК	9
– ВК + НК	5

Примечание. АД – артериальное давление, ВК – верхняя конечность, ЛСЛН – локтевой, срединный и лучевой нервы, ЛСБН – локтевой, срединный и большеберцовый нервы, НК – нижняя конечность, СЛН – срединный и локтевой нервы.

Таблица 7 Критериальные проявления СКВ у пациентов с поражением ЦНС, ПНС и без НПСКВ (n=460)

Критериальные признаки СКВ (SLIIC, 2012)	Пациенты с поражением ЦНС (1-я группа; n=71, n (%))	Пациенты с поражением ПНС (2-я группа; n=32, n (%))	Всего пациентов с НПСКВ (3-я группа; n=103, n (%))	Пациенты без НПСКВ (4-я группа; n=357, n (%))	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₃₋₄
<i>Клинические критерии СКВ по SLIIC</i>								
ОКВ	37 (52,11)	14 (43,75)	51 (49,51)	205 (57,42)	нд	нд	нд	нд
ХКВ	2 (2,82)	3 (9,37)	5 (4,85)	20 (5,60)	нд	нд	нд	нд
Язвы слизистой оболочки ротовой полости	34 (47,89)	10 (31,25)	44 (42,72)	261 (73,11)	нд	<0,05	<0,05	<0,00001
Алопеция	46 (64,79)	19 (59,37)	65 (63,11)	213 (59,66)	нд	нд	нд	нд
Синовиты	40 (56,34)	12 (37,5)	52 (50,48)	187 (52,38)	нд	нд	нд	нд
Серозиты	44 (61,97)	14 (43,75)	58 (56,31)	236 (66,11)	нд	нд	<0,033	нд
Поражение почек	44 (61,97)	14 (43,75)	58 (56,31)	172 (48,18)	нд	нд	нд	нд
Гемолитическая анемия	2 (2,82)	0	2 (1,94)	2 (0,56)	нд	нд	нд	нд
Лейкопения	10 (14,08)	2 (6,25)	12 (11,65)	12 (3,36)	нд	<0,05	нд	0,0027
Лимфопения	35 (49,29)	6 (18,75)	41 (39,81)	75 (21,01)	<0,05	<0,05	нд	0,0003
Тромбоцитопения	6 (8,45)	0	6 (5,82)	14 (3,92)	нд	нд	нд	нд
<i>Иммунологические критерии СКВ по SLIIC</i>								
АНА	31 (43,66)	12 (37,5)	43 (95,56)	171 (93,44)	нд	нд	нд	нд
а-дсДНК	53 (74,65)	24 (75)	77 (86,52)	247 (72,86)	нд	нд	нд	нд
Анти-Sm-D1	28 (39,44)	7 (21,87)	35 (59,32)	112 (46,09)	нд	нд	нд	нд
аФЛ	7 (9,86)	5 (15,62)	12 (30,77)	16 (72,73)	нд	нд	0,225	0,022
Низкий уровень комплемента	48 (67,61)	10 (31,25)	58 (89,24)	151 (67,11)	нд	<0,02	нд	0,033
Положительный результат реакции Кумбса	9 (41)	2 (22,22)	11 (35,48)	20 (55,56)	нд	<0,02	нд	нд

Примечание. Процент позитивности иммунологических показателей рассчитывался из числа пациентов, которым проводилось исследование: анти-Sm-D1 – у 59 с НПСКВ и 243 без НПСКВ, АНА – у 45 с НПСКВ и 183 без НПСКВ, а-дсДНК – у 89 с НПСКВ и у 339 без НПСКВ, аФЛ – у 39 с НПСКВ и у 22 без НПСКВ, уровень комплемента и его компонентов – у 65 с НПСКВ и у 225 без НПСКВ, прямая реакция Кумбса – у 31 с НПСКВ (из них с поражением ЦНС – 22 и ПНС – 9) и у 36 без НПСКВ. ОКВ – острая кожная волчанка, ХКВ – хроническая кожная волчанка; сравнение пациентов групп 1 и 2; 1 и 3; 2 и 3; 3 и 4.

(болезнь Девика), в последнее время все чаще признают связанными с СКВ [39, 40].

Поражение ЦНС встречается гораздо чаще, чем ПНС. Так, по данным одного крупного международного исследования, включавшего 890 больных СКВ, у 271 пациента было диагностировано 407 различных проявлений НПСКВ. Поражение ЦНС отмечалось в 93%, а вовлечение ПНС – только в 7% случаев. При этом частота диффузных и очаговых расстройств ЦНС составляла 78 и 22% соответственно [23].

В нашей когорте у 103 больных с поражением нервной системы было диагностировано 155 различных НПСКВ, в том числе 123 (79,35%) проявлений со стороны ЦНС и 32 (20,65%) – ПНС. Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила 61,79 и 38,21% соответственно. Из очаговых НПСКВ наиболее часто диагностировалась ЦВБ (в 43,42% случаев). Вторыми по частоте были эпилептические приступы (26,31%), характеризовавшиеся генерализованными тонико-клоническими судорогами, осложнившимися у трех больных мозговой комой. На третьем месте был демиелинизирующий синдром (19,74%), который характеризовался наличием очагов глиоза, выявлявшихся при проведении МРТ головного мозга преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах.

Психоз, связанный с СКВ, – редкое (2,5–8%), но в большинстве случаев очень яркое НПСКВ. Чаще всего психоз сопровождается развитием бреда, паранойи, слуховых и зрительных галлюцинаций. Психоз может наблюдаться на любой стадии развития СКВ, однако, по данным нескольких исследований, чаще всего отмечается как пер-

вый и единственный синдром СКВ уже в первый год болезни [41, 42]. Психоз может быть как проявлением основного заболевания, часто ассоциируясь с повышением титра антител к рибосомальному протеину Р, так и следствием назначения ГК [43]. Предикторами развития психоза у пациентов с СКВ могут быть высокая иммунологическая активность, волчаночный дерматит и поражение слизистых оболочек [44].

Клиническая картина психоза у 34 (72,34%) наблюдавшихся нами пациентов проявлялась зрительными и слуховыми галлюцинациями, которые были купированы приемом высоких пероральных доз ГК, пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном, в одном случае – ритуксимабом, что свидетельствовало о волчаночном генезе наблюдавшихся психотических расстройств.

По данным литературы, наиболее часто встречающимися нейropsychическими расстройствами являются тревожно-депрессивные (28–40%), тревожные состояния (24–70%) и расстройства адаптации с тревожной и депрессивной симптоматикой (19–46% пациентов) [45–47]. У наших пациентов тревожно-депрессивные расстройства были выявлены всего в пяти случаях. Расстройства настроения наблюдались у трех пациентов в виде умеренно выраженного депрессивного синдрома и проявлялись на фоне нефрита с нефротическим синдромом, а тревожные расстройства у остальных двух пациентов были связаны с поражением различных отделов ЦНС.

По данным некоторых исследований, наиболее частым психическим расстройством у больных СКВ служат КН, выявляющиеся у 75–80% и коррелирующие с активностью заболевания, длительностью вовлечения ЦНС;

при своевременной терапии КН могут быть обратимыми [48, 49]. Часто они обусловлены наличием депрессии, адекватная терапия которой приводит к восстановлению когнитивных функций [50]. Однако в случаях очагового поражения и/или атрофии коры головного мозга КН необратимы и неуклонно прогрессируют. КН, как правило, ассоциируется с высоким уровнем аФЛ и наличием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе [51–53].

В нашей когорте КН были диагностированы у 6 (12,76%) больных. У двух пациентов они развились на фоне затяжного психотического расстройства, у двух – энцефаломиелопатии и у двух – ИИ.

ЦВБ – достаточно редкое проявление НПСКВ, его частота, по разным данным, колеблется от 7 до 12% [54–57]. Клиническими проявлениями цереброваскулярной васкулопатии могут быть инсульт, очаговая ишемия, тромбоз венозного синуса. Патоморфология ЦВБ при СКВ заключается в поражении сосудов мелкого калибра с локализацией в коре и стволовых структурах головного мозга. У наших пациентов ЦВБ проявлялась преимущественно ДЭП (90,91%), редко – ИИ в бассейне СМА слева (6,06%) и ТИА (3,03%).

Миелопатия – редкий синдром поражения нервной системы при СКВ, частота его выявления не превышает 3% [58]. Наиболее распространенным ее вариантом является острый поперечный миелит (ПМ). Клиническая картина ПМ может быть изолированной или сочетаться с невритом зрительного нерва, судорогами, депрессией, психозом, асептическим менингитом. Рецидивы ПМ могут наблюдаться через несколько месяцев после первой атаки у 21–55% больных, чаще – у нелеченых или получавших неадекватно низкие дозы ГК пациентов. При ПМ демиелинизация спинного мозга может быть связана с проявлениями антинейрональных и антифосфолипидных антител [59]. Прогноз во многом зависит от ранней диагностики, сроков начала агрессивной терапии, локализации и протяженности поражения спинного мозга.

Синдром миелопатии у наблюдавшихся нами больных диагностировался в небольшом проценте случаев (9,21%), проявлялся тетра- и парапарезами с нарушением функции тазовых органов (71,43 и 28,57% соответственно). У двоих из этих больных выявлялся ПМ. В одном случае при остром течении СКВ он проявился тетрапарезом и тазовыми нарушениями по типу задержки мочи, в другом – при рецидивирующем течении – нижним вялым парапарезом, с задержкой мочи и недержанием кала.

Частота поражения ПНС при СКВ колеблется, по данным разных авторов, от 7,4 до 91% [60–62]. В этих случаях описаны хроническая или подострая симметричная дистальная сенсорная (40,3%), сенсорно-моторная (34,3%) полиневропатия или полирадикулоневропатия по типу синдрома Гийена–Барре (2,7%), острая или подострая мононевропатия (3%), туннельные синдромы (23–30%), множественная невропатия, отдельные случаи плексопатий, поражения черепно-мозговых нервов (61%), в том числе бульбарный парез (4%) [63, 64].

В нашей когорте поражение ПНС встречалось у трети больных (31,07%), в половине случаев – по типу дистальной полиневропатии нижних конечностей сенсорно-моторной формы (56,25%), реже – мононевропатии верхних и нижних конечностей (25,0%). В одном случае (3,12%) была выявлена ОВДП по типу синдрома Гийе-

на–Барре у пациента 32 лет, клинически проявившаяся периферическим тетрапарезом, подтвержденным на ЭНМГ в виде аксонопатии большеберцовых, малоберцовых, подошвенных, срединных, локтевых и лучевых нервов. Автономные расстройства, характеризовавшиеся синкопальными состояниями и артериальной гипотензией, наблюдались всего в 9,38% случаев. Черепно-мозговая невропатия в виде неврита тройничного и лицевого нервов диагностирована у ограниченного числа пациентов (6,25%). Следует отметить, что в киргизской когорте больных СКВ с поражением ПНС не было ни одного случая с плексопатией и патологической мышечной утомляемостью (миастения гравис).

Таким образом, НПСКВ встречались чуть меньше чем у четверти киргизских пациентов.

Результаты настоящего исследования показали, что классификация нейропсихических нарушений по АСР (1999) позволяет систематизировать поражения нервной системы. В то же время при наличии клинической картины тяжелых нейропсихических расстройств у наблюдавшихся нами пациентов отсутствовали надежные лабораторные и инструментальные маркеры поражения нервной системы, позволяющие полноценно оценивать иммунные процессы в структурах головного и спинного мозга, что значительно затрудняло своевременную диагностику данных нарушений и определение тактики введения этой категории больных.

Заключение

Частота поражения различных отделов нервной системы в киргизской когорте больных СКВ составила 22,39%. Острый вариант течения СКВ и очень высокая активность ассоциировались с НПСКВ. Риск развития НПСКВ при очень высокой активности СКВ был повышен в 5,75 раза. В подавляющем большинстве случаев у киргизских пациентов НПСКВ были связаны с поражением ЦНС (68,93%), реже – ПНС (31,07%). Частота диффузных и очаговых НПСКВ со стороны ЦНС составила 38,21 и 61,79% соответственно. У большинства пациентов с диффузными НПСКВ наблюдались психотические расстройства в виде зрительных и слуховых галлюцинаций (72,34%), сопровождавшихся высокой иммунологической активностью. Из очаговых НПСКВ в основном выявлялась ЦВБ (43,42%), в преобладающем большинстве случаев – в виде ДЭП (90,91%). Поражение ПНС отмечалось у трети больных (31,07%), в половине случаев – по типу дистальной полиневропатии нижних конечностей (56,25%), реже – мононевропатии верхних и нижних конечностей (25,0%). Иммунологические нарушения в виде гипокомплементемии и положительной реакции Кумбса ассоциировались преимущественно с поражением ЦНС.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical guidelines for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
- Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(10):579-96. doi: 10.1038/nrneurol.2014.148 PMID:25201240
- Zhang X. A study of effects of estrogen receptor and contrasuppressor T cell subtype in pathogenesis of SLE. *Rev Esp Rheum*. 1993;20:420.
- Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, et al. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76:459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3 PMID: 26809245
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- The American of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;4:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Мотовилов АА, Травина ИВ, Проказова НВ. Антитела к нейтральным гликофинголипидам и ганглиозидам у больных системной красной волчанкой с поражением центральной нервной системы. Клиническая ревматология. 1995;(1):36-8 [Motovilov AA, Travina IV, Prokazova NV. Antibodies to neutral glycosphingolipids and gangliosides in patients with systemic lupus erythematosus with central nervous system damage. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(1):36-8 (In Russ.)].
- Насонова ВА, Сперанский АИ. Клинико-иммунологические субтипы системной красной волчанки. В кн.: Современные проблемы ревматологии. 1-й Съезд ревматологов России. Тезисы докладов. Оренбург; 1993. С. 121-2 [Nasonova VA, Speranskii AI. Clinical and immunological subtypes of systemic lupus erythematosus. In: *Sovremennyye problemy revmatologii. 1-i S'ezd revmatologov Rossii. Tezisy dokladov* [Current problems of rheumatology. 1st Congress of Rheumatologists of Russia. Abstracts]. Orenburg; 1993. P. 121-2 (In Russ.)].
- Пизова НВ, Шилкина НП, Спиринов НН. Иммунные повреждения нервной системы при некоторых формах ревматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии. 2005;(2):73-8 [Pizova NV, Shilkina NP, Spirin NN. Immune damage to the nervous system in some forms of rheumatic diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii*. 2005;(2):73-8 (In Russ.)].
- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:338-47. doi: 10.1038/nrrheum.2014.15. PMID:24514913
- Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:41-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.013. PMID:27427403
- Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front Immunol*. 2013;4:484. doi: 10.3389/fimmu.2013.00484
- Fanouriakis A, Pamfil C, Rednic S, et al. Is it primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? Performance of existing attribution models using physician judgment as the gold standard. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):910-7. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27463840.
- Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016;15:124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015;13:43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8. PMID:25858312
- Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 1995;(5):41-4 [Alekberova ZS, Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG. Vasculopathy in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1995;(5):41-4 (In Russ.)].
- Hirohata S, Sakuma Y, Matsueda Y, et al. Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;24. PMID: 29846157.
- Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):77-86. doi: 10.1093/rheumatology/kew341. Epub 2016 Oct 25.
- Иванова ММ, Близняк ОИ, Щекутьев ГА, Пушкова ОВ. Диагностика поражения центральной нервной системы у больных системной красной волчанкой. Клиническая ревматология. 1991;(4):6-8 [Ivanova MM, Bliznyuk OI, Shchekut'ev GA, Pushkova OV. Diagnosis of central nervous system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1991;(4):6-8 (In Russ.)].
- Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, van der Mast RC, et al. Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2118-26. doi: 10.3899/jrheum.120545
- Vivaldo JF, de Amorim JC, Julio PR, et al. Definition of NPSLE: Does the ACR Nomenclature Still Hold? *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 31;5:138. doi: 10.3389/fmed.2018.00138
- Иванова ММ, Близняк ОИ, Тодау ФИ, Туманова АА. Поражение центральной нервной системы при системной красной волчанке. Клиническая медицина. 1989;(2):93-7 [Ivanova MM, Bliznyuk OI, Todau FI, Tumanova AA. Central nervous system damage in systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(2):93-7 (In Russ.)].
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):265-73. doi: 10.1002/art.22305
- Иванова ММ. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего – клинико-инструментального исследования). Терапевтический архив. 2001;(6):25-9 [Ivanova MM. CNS-lupus: problems and achievements (results of a 10-year clinical and instrumental study). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2001;(6):25-9 (In Russ.)].
- Харченко СА, Грехов РА, Сулейманова ГП и др. Психологические особенности больных системной красной волчанкой. Современные проблемы науки и образования. 2015;(5) [Kharchenko SA, Grekhov RA, Suleimanova GP, et al. Psychological features of patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(5) (In Russ.)].
- Husseini MA, Elsabagh YA, Hosny A, Elgendy H. Silent cerebral MRI findings in lupus nephritis patients: is it clinically significant? *J Adv Res*. 2017 Nov;20(9):63-7. doi: 10.1016/j.jare.2017.10.011
- Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):432-41 [Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical mani-

- festations, courses, and outcomes of systemic lupus erythematosus in the dwellers of Kyrgyzstan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):432-41. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-432-441].
28. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
 29. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
 30. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):1-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001
 31. Benseler S, Silverman E. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
 32. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Neuopharmacol*. 2011;9(3):449-57. doi: 10.2174/157015911796557984
 33. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):194-9.
 34. Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2014;23(1):31-8. doi: 10.1177/0961203313512540
 35. Döndü Üskü daz Cansu, Hava Üskü dar Teke, Gengiz Korkmaz. Survival analysis of Turkish patients with systemic lupus erythematosus: older age of diagnosis affects mortality. *Arch Rheumatol*. 2017;32(2):141-8. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6173
 36. Morad CS, Mansour HE, Ibrahim SE, et al. Subclinical neuropsychiatric dysfunctions in female patients with systemic lupus erythematosus. *Egyptian Rheumatol Rehabil*. 2018;45:49-56. doi: 10.4103/err.err_46_17
 37. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419-23. doi: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::AID-ART360>3.0.CO;2-X
 38. Hanly JG. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*. 2004;13(11):861-4. doi: 10.1191/0961203304lu2024oa
 39. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3378-87. doi: 10.1002/art.24937
 40. Barber CE, Leclerc R, Gladman DD, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: an emerging disease manifestation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):353-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.001
 41. Ahn GY, Kim D, Won S, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*. 2018 Jul;27(8):1338-47. doi: 10.1177/0961203318772021
 42. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology*. 2008;47:1498-502. doi: 10.1093/rheumatology/ken260
 43. Rowshani AT, Remans P, Rozemuller A, Tak PP. Cerebral vasculitis as a primary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:784-6. doi: 10.1136/ard.2004.026542
 44. Gerli R, Caponi L, Tincani A, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2002;41:1357-66. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1357
 45. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):229-44. doi: 10.1053/berh.2001.0223
 46. Purandare KN, Wagle AC, Parker SR. Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1999;92:283-6. doi: 10.1093/qjmed/92.5.283
 47. Kakati S, Barman B, Ahmed SU, Hussain M. Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *J Clin Diagn Res Intern Med Sect*. 2017;11(01):0C05-OC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23773.9280
 48. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, et al. Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Neurol Res Int*. 2018 May 29:2548142. doi: 10.1155/2018/2548142
 49. Szymrka M, Pokryszko-Dragan A, Slotwinski K, et al. Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jul 2. doi: 10.17219/acem/76711
 50. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology*. 2002;58:1214-20. doi: 10.1212/WNL.58.8.1214PMID:11971089
 51. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *J Rheumatol*. 2004;43:1555-60. doi: 10.1093/rheumatology/keh384
 52. Mok CC, Mak A, Chu WP, et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:218-24. doi: 10.1097/01.md.0000170022.44998.d1
 53. Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R, et al. Association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus*. 1999;8:444-8. doi: 10.1177/096120339900800606
 54. Everett CM, Graves TD, Lad S, et al. Aggressive CNS lupus vasculitis in the absence of systemic disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:107-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem264
 55. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:337-69. doi: 10.1097/00005792-196807000-00002
 56. Kleinig TJ, Koszyca B. Fulminant leucocytoclastic brainstem vasculitis in a patient with otherwise indolent systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:486-90. doi: 10.1177/0961203308101548
 57. Rizos T, Siegelin M, Hähnel S, et al. Fulminant onset of cerebral immunocomplex vasculitis as first manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2009;18:361-3. doi: 10.1177/0961203308097448
 58. Lukjanowicz M, Brzosko M. Myelitis in the course of systemic lupus erythematosus. *Polskie Arch Med Wew*. 2009;119(1-2):67-72.
 59. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, et al. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci*. 2004;9:1483-99. doi: 10.2741/1351
 60. Toledano P, Orueta R, Rodriguez-Pinto I, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):750-5. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.011
 61. Saigal R, Bhargava R, Goyal L, et al. Peripheral Neuropathy in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Electrophysiological Properties and their Association with Disease Activity Parameters. *J Assoc Physicians India*. 2015 Dec;63(12):15-9.
 62. Huynh C, Ho SL, Fong KY, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(2):164-8. doi: 10.1097/00004691-199903000-00010
 63. Лайсэк РП, Левинсон АИ. Невропатии при заболеваниях соединительной ткани. Заболевания периферической нервной системы. Москва: Медицина; 1987. 280 с. [Laisek RP, Levinson AI. *Nevropatii pri zabolevaniyakh soedinitel'noi tkani. Zabolevaniya perifericheskoi nervnoi sistemy* [Neuropathy in connective tissue diseases. Peripheral nervous system diseases]. Moscow: Meditsina; 1987. 280 p. (In Russ.)].
 64. Mondelli M, Romano C, Porta P, Rossi A. Electrophysiological evidence of «nerve entrapment syndromes» and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis. *J Neurol*.

Воспалительные и поствоспалительные очаги в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

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

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

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

Контакты: Дарья Гаврильевна Румянцева;
rumyantseva01@gmail.com

Contacts: Daria Rumyantseva;
rumyantseva01@gmail.com

Поступила 27.08.18

В настоящее время большое значение имеет изучение эволюции раннего аксиального спондилоартрита (аксСпА), в особенности до появления достоверных рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита (АС). При этом особый интерес представляет оценка воспалительных и поствоспалительных изменений в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и в позвоночнике с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования – проанализировать воспалительные очаги в костной ткани по данным МРТ в области КПС и поясничного отдела позвоночника (ПОП) у пациентов с ранним аксСпА.

Материал и методы. В исследовании участвовали пациенты московской когорты КоРСАп (Когорта Раннего СпондилоАртрита), которая была сформирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. МРТ КПС и ПОП проводилась в режимах T1 и STIR на низкопольном аппарате всем пациентам при включении в исследование.

Результаты и обсуждение. При МРТ КПС чаще всего (34,1%) выявлялись сочетанные очаги воспаления (активный и хронический сакроилит – СИ), у 32,9% больных обнаружены признаки только хронического СИ, реже – только активного СИ (19,5%). В единичных случаях при МРТ наблюдались воспалительные изменения в ПОП, которые расценивались как активный и хронический спондилит. У пациентов с длительностью заболевания до 1 года чаще встречались признаки активного СИ по данным МРТ, чем у больных с большей продолжительностью болезни (30,0 и 14,4% соответственно; $p < 0,05$). Все активные очаги воспаления (с признаками хронического СИ или без них) значительно чаще выявлялись у пациентов с АС, чем при нерентгенологическом аксСпА (nr-аксСпА; 61,6 и 44,2% соответственно; $p < 0,05$). Общая частота хронического спондилита (в сочетании с активным или без него) у пациентов с АС была выше, чем при nr-аксСпА (13,9 и 5,8% соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. У больных АС чаще встречаются активные очаги при МРТ КПС и хронические при МРТ ПОП, чем у пациентов с nr-аксСпА.

Ключевые слова: спондилоартрит; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; сакроилит; магнитно-резонансная томография; крестцово-подвздошные суставы.

Для ссылки: Румянцева Д.Г., Эрдес Ш., Смирнов А.В. Воспалительные и поствоспалительные очаги в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):28–32.

INFLAMMATORY AND POST-INFLAMMATORY LESIONS IN THE SACROILIAC JOINTS AND LUMBAR SPINE ACCORDING TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLARTHROSIS

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

Investigation of the evolution of early axial spondylitis (axSP) is now of great importance especially before the appearance of reliable radiological signs of ankylosing spondylitis (AS). Of particular interest is the assessment of inflammatory and post-inflammatory changes in the sacroiliac joints (SJ) and in the spine using magnetic resonance imaging (MRI).

The aim of the study was to analyze inflammatory foci in bone according to MRI in the area of SJ and lumbar spine (LS) in patients with early axSP.

Material and methods. The study involved the patients of the Moscow cohort CORSAIR (Early Spondyloarthritis Cohort), which was formed in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Low field MRI of SJ and LS was carried out in all patients at inclusion in the study in the T1 and STIR modes.

Results and discussion. SJ MRI most often (34.1%) revealed combined foci of inflammation (active and chronic sacroiliitis – SI), 32.9% of patients showed signs of only chronic, rarely – only active SI (19.5%). In a few cases, MRI showed inflammatory changes in LS, which were regarded as active and chronic spondylitis. In patients with a disease duration of up to 1 year, signs of active SI were more common according to MRI than in patients with a longer duration of the disease (30.0 and 14.4%, respectively; $p < 0.05$). All active foci of inflammation (with or without signs of chronic SI) were significantly more frequently detected in patients with AS than in non-radiological axSP (NR-axSP; 61.6% and 44.2%, respectively; $p < 0.05$). The overall incidence of chronic spondylitis (in combination with or without active spondylitis) in patients with AS was higher than in NR-axSP (13.9% and 5.8%, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. Patients with AS more often have active lesions at MRI of SJ and chronic ones at MRI of LS than patients with NR-axSP.

Keywords: spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiological axial spondyloarthritis; sacroiliitis; magnetic resonance imaging; sacroiliac joints.

For reference: Rumyantseva DG, Erdes Sh, Smirnov AV. Inflammatory and post-inflammatory lesions in the sacroiliac joints and lumbar spine according to magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):28-32 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-28-32

Исследования крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) внесли большой вклад в понимание эволюции заболевания, ранней диагностики и были использованы в качестве объективного критерия оценки эффективности при клинических испытаниях. С внедрением этого метода появилась возможность диагностировать изменения костной ткани, которые не выявлялись рентгенологическим методом: ее воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия) [1, 2].

В 2009 г. группа специалистов ASAS/OMERACT, состоящая из ревматологов и рентгенологов, впервые определила изменения в аксиальном скелете, которые следует рассматривать как признаки активного воспаления костной ткани и поствоспалительных элементов [3]. Для выявления активных воспалительных изменений (ВИ), включая отек костного мозга и остеит, рекомендуется использовать T2-взвешенный режим с обязательным подавлением жира (STIR); для выявления поствоспалительных изменений, таких как эрозия, склероз, анкилоз и жировая перестройка костной ткани, требуется T1-взвешенный режим. Остеит проявляется как гиперинтенсивный сигнал на снимках в режиме STIR; чем сильнее данный сигнал, тем активнее воспаление. Периартикулярная жировая инфильтрация является результатом эстерификации жирных кислот в очагах воспаления. Она вызывает повышение интенсивности сигнала в T1-взвешенном режиме и может указывать на очаги предшествующего воспаления [3].

К настоящему времени уже хорошо изучена и доказана взаимосвязь активного воспаления костной ткани и развития рентгенологических изменений в позвоночнике у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) [4–7]. Эволюция аксСпА характеризуется определенной последовательностью патологических процессов в позвоночнике. Изначально возникает воспаление в костной ткани КПС и позвоночника, выявляемое при МРТ, — активный сакроилит (СИ) и спондилит, — которое, в свою очередь, приводит к формированию эрозий костей. После стихания активного воспаления на месте повреждения развивается остеоэрозия и образуется новая костная ткань, которая характеризуется повышенной пролиферацией, ведущей к постепенному анкилозированию КПС, позвонков и/или росту синдесмофитов/энтезофитов [8–10].

Для уточнения роли МРТ в диагностике аксСпА большое значение имеет изучение эволюции раннего аксСпА, в особенности до появления достоверных рентгенологических признаков АС в аксиальном скелете. При этом особый интерес может представлять оценка ВИ и поствоспалительных изменений КПС и позвоночника.

Цель исследования — проанализировать очаговые ВИ в КПС и поясничном отделе позвоночника (ПОП) по данным МРТ у пациентов с ранним аксСпА.

Материал и методы

В исследовании участвовали пациенты московской когорты **КоРСАр** (Когорта Раннего СпондилоАртритита), которая была сформирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Ход и методы обследования описаны ранее [11]. Исследование включено в план фундаментальных научных исследований ФАНО под номером 0514-2016-0022. На исследование получено одобрение локального этического комитета. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Все больные соответствовали классификационным критериям аксСпА ASAS (2009) [12]. Диагноз АС устанавливался согласно Нью-Йоркским модифицированным критериям (1984) [13]. Пациентам, удовлетворявшим критериям аксСпА, но без достоверного рентгенологического СИ (двусторонний СИ 2-й степени и выше по Kellgren или односторонний СИ 3–4-й степени по Kellgren), устанавливался диагноз нерентгенологического аксСпА (нр-аксСпА) [14].

МРТ КПС и ПОП проводилась в режимах T1 и STIR на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 Тесла, матрица 288×192. ПОП исследовали в сагитальных проекциях, КПС — в полукоронарных. Активные ВИ определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака спондилита и/или СИ. Наличие ВИ в КПС и позвоночнике констатировалось, если признаки остеита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе [15]. Для оценки выраженности активного СИ КПС использовался британский счет LEEDS [16]. МРТ КПС и ПОП проводилась всем пациентам при включении в исследование.

К моменту анализа результатов в КоРСАр включены 164 пациента, общая клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке — медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерий Манна–Уитни при ненормальном распределении. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовался χ^2 .

Результаты

По данным МРТ КПС, на момент включения в исследование у 19,5% пациентов имелись признаки отека

костной ткани, т. е. активного СИ, однако выраженность данных изменений согласно индексу LEEDS была низкой (табл. 2). В 1,7 раза чаще имела жировая перестройка костной ткани – хронический СИ (33%). Одновременно активные и хронические изменения (сочетанные очаги)

Таблица 1 Клиническая характеристика 164 пациентов КорСАр

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	90 (54,9)
Средний возраст на момент включения, годы, M±σ	28,1±5,8
Длительность заболевания, мес, M±σ	23,6±17,3
HLA-B27, n (%)	143 (87,1)
Боль в области крестца и КПС, n (%)	99 (60,4)
Боль в области ПОП, n (%)	97 (59,1)
Боль в области грудного отдела позвоночника, n (%)	42 (25,6)
Боль в области шейного отдела позвоночника, n (%)	31 (18,9)
Периферический артрит, n (%)	43 (26,2)
Число припухших суставов, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1]
Наличие болезненных энтезисов, n (%)	67 (40,8)
Счет MASES, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [1,0; 20,0]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,0; 24,0]
ASDAS-СРБ, M±σ	2,3±1,1
BASDAI, M±σ	3,4±1,9
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,3; 2,65]

Таблица 2 Изменения в аксиальном скелете по данным МРТ в момент включения в исследование (n=164)

Параметр	Значение
Активный СИ, n (%)	32 (19,5)
LEEDS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 3,0]
Хронический СИ, n (%)	54 (32,9)
Активный и хронический СИ, n (%)	56 (34,1)
Без признаков СИ, n (%)	22 (13,5)
Активный спондилит, n (%)	18 (10,9)
Хронический спондилит, n (%)	13 (7,9)
Активный и хронический спондилит, n (%)	4 (2,4)

Таблица 3 Изменения в аксиальном скелете по данным МРТ исходно у пациентов с разной длительностью аксСпА, n (%)

Параметр	Пациенты с длительностью болезни ≤1 года (n=60)	Пациенты с длительностью болезни >1 года и ≤5 лет (n=104)	p
	Активный СИ	18 (30)	
Хронический СИ	15 (25)	36 (34,6)	0,228
Активный и хронический СИ	18 (30)	38 (36,6)	0,434
Без признаков СИ	9 (15)	15 (14,4)	0,86
Активный спондилит	2 (3,3)	16 (15,3)	0,012
Хронический спондилит	3 (5)	10 (9,6)	<0,001
Активный и хронический спондилит	3 (5)	1 (0,9)	<0,001
Без признаков спондилита	52 (86,7)	77 (74,2)	0,721

в КПС имелись у 34% пациентов. Не имели патологических изменений в КПС 13,5% больных. Таким образом, активные очаги воспаления КПС в сочетании с хроническим СИ или без него выявлялись у 53,6% пациентов, а хронические очаги в сочетании с активным воспалением или без него – у 67% больных. Также, несмотря на небольшую длительность болезни, у 11% больных имелся активный спондилит ПОП, у 8% – хронический спондилит и у 2% – сочетание этих изменений. Признаки активных изменений в ПОП, с хроническими или без них, были выявлены у 13,3% пациентов, а хронические изменения в сочетании с активным воспалением или без него – у 10,3%.

У пациентов с длительностью заболевания до 1 года чаще встречались признаки активного СИ по данным МРТ, чем у больных с продолжительностью болезни >1 года, но ≤5 лет (30 и 14,4% соответственно; p<0,05; табл. 3).

С другой стороны, у пациентов с продолжительностью болезни >1 года чаще встречались активный и хронический спондилит, в то время как у больных с меньшей длительностью аксСпА – сочетанные очаги воспаления.

Из 164 пациентов, включенных в исследование, 94 (57%) соответствовали диагнозу АС, а 70 (43%) имели нр-аксСпА.

По результатам МРТ КПС частота активного СИ у пациентов с АС и нр-аксСпА была практически равной (19,1 и 21,4% соответственно; рис. 1). Следует отметить, что пациентов с хроническим СИ в группе нр-аксСпА было несколько больше, чем среди больных АС, хотя различие не достигало границы достоверности (37,2 и 28,9% соответственно; p>0,05). В то же время сочетание активного и хронического СИ в группе пациентов с АС выявлялось достоверно чаще, чем при нр-аксСпА (42,5 и 22,8% соответственно; p<0,05). Отсутствие признаков СИ в группе нр-аксСпА встречалось чаще, чем при АС (18,6 и 9,5% и соответственно; p<0,05). Все активные очаги воспаления (с хроническими проявлениями или без них) значительно чаще выявлялись у пациентов с АС, чем при нр-аксСпА (61,6 и 44,2% соответственно; p<0,05).

Выраженность активного СИ согласно счету LEEDS была выше у пациентов с АС, чем при нр-аксСпА (1,0 [0; ,4] и 0 [0; 2,0] соответственно; p<0,05).

При МРТ ПОП в группе нр-аксСпА чаще, чем при АС, выявлялся активный спондилит (14,2 и 9,5% соответственно; p<0,05; рис. 2) и сочетание активного и хронического спондилита (2,9 и 1,1% соответственно; p<0,05). В то же время у пациентов с АС чаще встречались признаки хронического спондилита, чем при нр-аксСпА (12,8 и 2,9% соответственно; p<0,05). Следует отметить, что большинство больных в обеих группах МРТ-изменений в позвоночнике не имели. Общая частота хронического спондилита (в сочетании с активным или без него) у пациентов с АС была выше, чем при нр-аксСпА (13,9 и 5,8% соответственно; p<0,05).

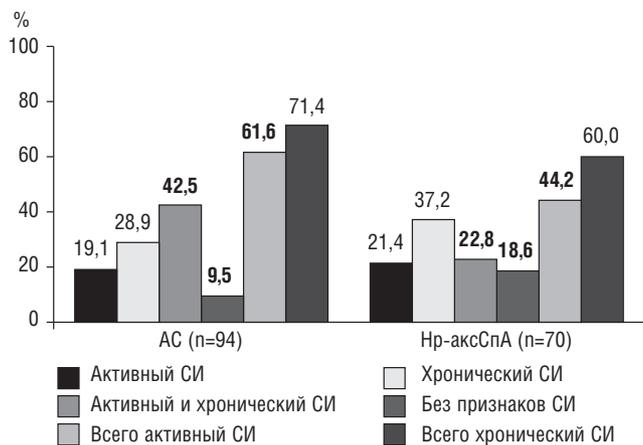


Рис. 1. Изменения в КПС по данным МРТ у пациентов с АС и нр-аксСпА, %

Обсуждение

Наряду с основным методом диагностики аксСпА – рентгенографией костей таза – МРТ КПС и ПОП является не менее важным и полезным способом ранней диагностики воспалительных очагов в аксиальном скелете. Оценка ВИ в позвоночнике по данным МРТ может быть использована в качестве показателя активности болезни и эффективности проводимой терапии [17].

Также немаловажное значение имеет выявление поствоспалительных изменений – жировой перестройки костной ткани, которые расцениваются как проявления хронического СИ или спондилита. Такие очаги не всегда сочетаются с рентгенологическими изменениями КПС и ПОП, но могут быть предикторами дальнейшего склерозирования и прогрессирования заболевания [18].

Согласно аналогичному исследованию итальянских авторов, у 56,7% пациентов когорты SPACE при МРТ КПС были выявлены активные очаги воспаления, у 36,7% – другие структурные изменения, включая жировую перестройку костной ткани [19]. У наших больных частота активного СИ была сопоставима, а хронические очаги в КПС встречались чаще (67,0%). В когорту SPACE включались пациенты с длительностью заболевания <2 лет, а в КоРСАр она составляла <5 лет, это и может обуславливать большую частоту хронического СИ.

В нашем исследовании при МРТ КПС чаще всего выявлялись комбинированные очаги воспаления (сочетание признаков активного и хронического СИ – 34,1%) или хронический СИ (32,9%), реже – активный СИ (19,5%). Также имелись единичные случаи воспалительных изменений в ПОП по данным МРТ, включая активный и хронический спондилит. У пациентов с длительностью заболевания <1 года чаще встречались признаки активного СИ по данным МРТ, чем у больных с большей продолжительностью болезни. Это может быть обусловлено последовательностью патологических процессов

ЛИТЕРАТУРА

- Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):53-9 [Smirnov AV, Erdes ShF. Magnetic resonance

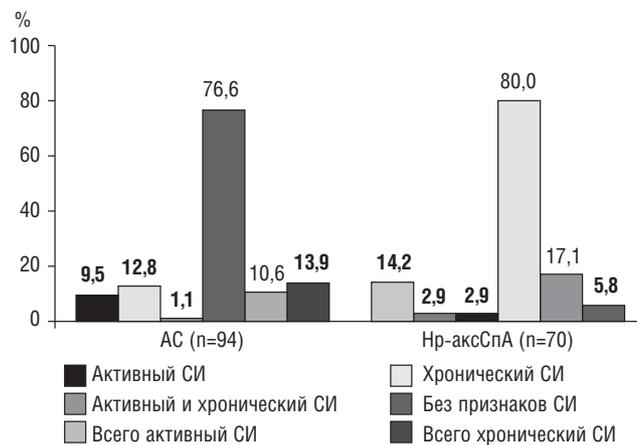


Рис. 2. Воспалительные изменения в ПОП по данным МРТ у пациентов с АС и нр-аксСпА, %

в костной ткани – в начале заболевания возникают активные очаги воспаления, которые затем сменяются жировой перестройкой [6].

Среди пациентов с АС чаще, чем при нр-аксСпА, выявлялся активный СИ и его сочетание с хроническим СИ, а при нр-аксСпА значительно чаще, чем при АС, встречались больные без воспалительных изменений. Интересно отметить, что в группе нр-аксСпА активный спондилит и его сочетание с хроническим спондилитом выявлялись чаще, чем при АС, но у больных АС чаще встречались очаги хронического спондилита, что еще раз подтверждает теорию о последовательных воспалительных и поствоспалительных процессах в костной ткани, приводящих к прогрессированию остеопролиферации в позвоночнике у пациентов с аксСпА.

Также следует отметить относительную безопасность МРТ в связи с отсутствием рентгеновского облучения, поэтому оно предпочтительно для детей, молодых женщин и пациентов с избыточной лучевой нагрузкой в анамнезе.

Заключение

Таким образом, у пациентов с аксСпА при МРТ КПС в первый год болезни чаще выявляются активные очаги воспаления. У больных АС чаще, чем у пациентов с нр-аксСпА, встречаются активные очаги при МРТ КПС и хронические – при МРТ ПОП.

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.

imaging diagnosis of inflammatory changes of the axial skeleton in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):53-9 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-53-59

2. Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194(2):529-36. doi: 10.1148/radiology.194.2.7824736
3. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7. doi: 10.1136/ard.2009.110767
4. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R143. doi: 10.1186/ar2035 2
5. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R104. doi: 10.1186/ar2496
6. Maksymowych W, Chiowchanwisawakit T, Clare O, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93-102. doi: 10.1002/art.24132
7. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26:1953-8.
8. Appel H, Sipper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):356-63. doi: 10.1007/s11926-008-0058-x
9. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1257-63. doi: 10.1136/ard.2010.147033
10. Pedersen SJ, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R100. doi: 10.1186/ar4548
11. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и рентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив*. 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-X-ray axial spondylitis: two stages of the same disease? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):33-7 (In Russ.)].
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
13. 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
14. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):375-80. doi: 10.1097/bor.0b013e32833ac5cc
15. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
16. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):2112-7. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2112::AID-ART363>3.0.CO;2-H
17. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1276e81.
18. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2958e67.
19. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, et al. Spine and sacroiliac joints on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis: prevalence of lesions and association with clinical and disease activity indices from the Italian group of the SPACE study. *Reumatismo*. 2016;68(2):72-82. doi: 10.4081/reumatismo.2016.885

Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультрасонографии у больных остеоартритом коленных суставов

Петров А.В., Матвеева Н.В., Петров А.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым, Россия
295006 Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Crimea 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Contacts: Andrey Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 23.10.18

Цель исследования — оценка взаимосвязи между выявлением в гиалиновом хряще коленных суставов (КС) гиперэхогенных депозитов (ГД) при ультрасонографии у больных остеоартритом (ОА) КС, клиническими проявлениями и структурными изменениями по данным ультрасонографии и рентгенографии КС.

Материал и методы. Был проведен проспективный анализ данных клинического, рентгенологического и ультрасонографического исследования 114 больных ОА КС. Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 32 пациента с ГД, выявленными хотя бы в одном из КС, а во 2-ю — 82 больных без ГД; 32 больных 1-й группы и 34 больных 2-й группы наблюдались в течение 2 лет. Была проведена сравнительная оценка исходных клинических проявлений (индекс WOMAC), рентгенологических данных и ультрасонографических показателей состояния субхондральной кости, гиалинового хряща и степени синовиального воспаления между группами больных в начале наблюдения и через 2 года. Критериями исключения служили другие заболевания суставов; приступообразное течение воспалительного процесса в КС; травмы и операции на КС в анамнезе; СОЭ по Вестергрену >20 мм/ч, уровень мочевой кислоты >360 мкмоль/л и С-реактивного белка >5 мг/л.

Результаты и обсуждение. ГД в гиалиновом хряще были обнаружены у 28,1% больных ОА КС. Через 2 года у всех больных ГД сохранялись, а у 5,6% наблюдаемых пациентов они были обнаружены впервые. У 13 больных с ГД в гиалиновом хряще исследовалась синовиальная жидкость и во всех случаях были идентифицированы кристаллы пирофосфата кальция при фазово-контрастной микроскопии. Наличие ГД в гиалиновом хряще больных ОА КС сопровождалось ультрасонографическими признаками более выраженного синовита и ассоциировалось с более высоким темпом роста остеофитов при отсутствии динамики толщины гиалинового хряща по данным ультрасонографии и ширины суставной щели по данным рентгенографии.

Заключение. Наличие ГД в гиалиновом хряще больных ОА КС по данным ультразвукового исследования может быть связано с депонованием кристаллов пирофосфата кальция и ассоциируется со стойким синовитом и ускорением роста остеофитов.

Ключевые слова: остеоартрит; пирофосфат кальция; гиперэхогенные депозиты; синовит; ультрасонография. **Для ссылки:** Петров АВ, Матвеева НВ, Петров АА. Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультрасонографии у больных остеоартритом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):33-37.

ASSESSMENT OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF ULTRASONOGRAPHIC DETECTION OF HYPERECHOGENIC DEPOSITS IN HYALINE CARTILAGE IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Petrov A.V., Matveeva N.V. Petrov A.A.

The aim of the study was to assess the relationship between the detection of hyperechogenic deposits (HD) in the hyaline cartilage of the knee joints (KJ) at ultrasonography in patients with osteoarthritis (OA), clinical manifestations and structural changes according to KJ ultrasonography and radiography.

Material and methods. A prospective analysis of clinical, radiological and ultrasonographic data of 114 patients with knee OA was conducted. The patients were divided into two groups: 32 patients with HD detected in at least one of the KJ, and 82 patients without HD; 32 patients of the 1st group and 34 patients of the 2nd group were observed for 2 years. A comparative assessment of initial clinical manifestations (WOMAC index), x-ray data and ultrasonographic parameters of the subchondral bone, hyaline cartilage and the degree of synovial inflammation in the groups of patients at the beginning of the study and after 2 years was carried out. The exclusion criteria were other joint diseases; paroxysmal course of the inflammatory process in KJ; trauma and history of operations on KJ; ESR >20 mm/h, uric acid level >360 μmol/l and C-reactive protein >5 mg/l.

Results and discussion. HD in hyaline cartilage was found in 28.1% of patients with knee OA. After 2 years HD remained in all patients having them at inclusion, and in 5.6% of the patients they were found for the first time. In 13 patients with HD in hyaline cartilage, synovial fluid was studied and in all cases calcium pyrophosphate crystals were identified by phase-contrast microscopy. The presence of HD in the hyaline cartilage of patients with knee OA was accompanied by more pronounced ultrasonographic signs of synovitis and was associated with a higher rate of osteophytes growth in the absence of the changes of the hyaline cartilage thickness according to the ultrasonography and the width of the joint space according to x-ray.

Conclusion. The presence of HD in the hyaline cartilage of patients with knee OA according to ultrasound examination may be associated with the deposition of calcium pyrophosphate crystals and is associated with persistent synovitis and accelerated growth of osteophytes.

Keywords: osteoarthritis; calcium pyrophosphate; hyperechogenic deposits; synovitis; ultrasonography.

For reference: Petrov AV, Matveeva NV, Petrov AA. Assessment of clinical significance of ultrasonographic detection of hyperechogenic deposits in hyaline cartilage in patients with knee osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):33-37 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-33-37

В патогенезе остеоартрита (ОА) участвуют многие воспалительные, механические, биохимические, гормональные, генетические и конституциональные факторы, которые обуславливают гетерогенность патологических структурных изменений суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки (СО) и сухожильно-связочного аппарата суставов [1, 2]. В последние годы в зависимости от преобладания того или иного патогенетического фактора выделено несколько фенотипов ОА, среди которых особые дискуссии вызывает существование кристалл-индуцированного воспалительного фенотипа [3]. У многих больных ОА в синовиальной жидкости (СЖ) и суставном хряще при помощи различных методов: поляризационной микроскопии СЖ, рентгенографии и ультразвукового исследования (УЗИ), морфологического исследования суставного хряща, в том числе при помощи электронной микроскопии, — выявляются кальцийсодержащие кристаллы, в основном пирофосфата кальция (ПФК) и основных фосфатов кальция (ОФК) [4, 5]. В этом случае часто речь идет о сочетании ОА и пирофосфатной артропатии (ПФА) или хондрокальциноза. При этом клиническое ведение больных с острым и рецидивирующим активным кристалл-индуцированным воспалением после обнаружения в СЖ кристаллов ПФК традиционно рассматривается в рамках диагностических и терапевтических рекомендаций, выработанных для ПФА. В то же время бессимптомные и субклинические формы ПФА, такие как ОА с ПФА и бессимптомная форма, где явное активное кристалл-индуцированное воспаление отсутствует, интересуют ревматологов в аспекте возможного негативного влияния депонирования кристаллов на структурное прогрессирование ОА [6, 7]. Хотя у многих больных ОА с явлениями хондрокальциноза степень выраженности структурных изменений хряща и субхондральной кости минимальна, во многих работах (в основном, экспериментальных) было показано, что отложение кристаллов ПФК и ОФК в патологически модифицированный хрящ у больных ОА может индуцировать низкоуровневое воспаление СО за счет индукции синтеза хондроцитами, фибробластами и синовиоцитами оксида азота, простагландинов, провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6, и повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [8–12]. Кристаллы солей также могут оказывать влияние на функции остеобластов и остеокластов, способствуя локальной резорбции и ремоделированию субхондральной кости [12, 13].

В последние годы, с внедрением в клиническую практику высокочастотных ультрасонографических датчиков (18–22 МГц), появилась возможность обнаруживать в гиалиновом хряще кристаллы ПФК в виде гиперэхогенных линейно расположенных точечных или глыбчатых включений. При этом хондрокальциноз может быть обнаружен у значительно большего числа пациентов, чем при использовании рентгенографии. Многие исследователи отмечают высокую чувствительность метода, принимая во внимание возможность выявления с помощью высокочастотного УЗИ минимальных отложений кристаллов [14–17]. В то же время клиническая значимость факта выявления гиперэхогенных депозитов (ГД) в гиалиновом хряще больных ОА, так же как их связь с особенностями структурных изменений хряща и субхондральной кости, в настоящее время практически не изучена.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между выявлением при УЗИ ГД в гиалиновом хряще больных ОА коленных суставов (КС), клиническими проявлениями и структурными изменениями по данным УЗИ и рентгенографии КС.

Материал и методы

В основу работы положен анализ данных наблюдения за 114 больными с диагнозом ОА КС, установленным по критериям Американской коллегии ревматологов (1986) [18]. Больные включались в исследование после подписания формы информированного согласия, одобренной комиссией по этике Медицинской академии им. С.И. Георгиевского. Критериями исключения являлись другие заболевания суставов; рецидивы острого воспаления КС и других суставов с быстрым нарастанием боли (при ходьбе) и припухлости сустава в течение первых 24–48 ч до максимума; уровень мочевой кислоты в крови >360 мкмоль/л, С-реактивного белка (СРБ) >5 мг/л, перенесенные травмы и операции на КС; СОЭ по Вестергрену >20 мм/ч; IV рентгенологическая стадия ОА КС по классификации Kellgren–Lawrence, а также системная или локальная гормональная терапия за 3 мес до начала исследования.

Среди наблюдаемых больных было 40 мужчин и 74 женщины. Средний возраст больных составил 62,4 года, средняя масса тела — 84,4 кг, средний рост — 165,8 см. При рентгенографии у 21 больного определялась I стадия ОА КС, у 64 — II, а у 29 — III. Медиана толщины медиального отдела суставной щели КС составляла 2,1 [1,7; 2,5] мм. Больным проводились клинические и лабораторные обследования, для оценки выраженности симптоматики ОА применялся опросник WOMAC.

Всем больным проводилось УЗИ с использованием аппарата MyLab 50 в режиме серой шкалы линейным датчиком (частота — 18 МГц) и энергетического доплера с частотой импульсов 6,6 МГц. В гиалиновом хряще при УЗИ ГД выявлялись в виде дискретных гиперэхогенных глыбок и линейно расположенных гиперэхогенных точечных структур с минимальной суммарной протяженностью >5 мм в одном КС, расположенные внутри гипоехогенного слоя гиалинового хряща вдоль линии кости, которые не выходили за границы гиалинового хряща и не исчезали при разных углах наклона датчика [15, 16] (рис. 1 и 2).

Также проводилось изучение состояния КС, оценивались ее максимальная толщина, наличие свободной жидкости в полости сустава и распределение доплеровского сигнала внутри СО. По данным УЗИ были выделены следующие критерии определения степени активности синовита: 1-я степень — утолщение СО до 3 мм, отсутствие доплеровских сигналов и признаков накопления свободной жидкости в полости сустава; 2-я степень — максимальная толщина СО от 3 до 6 мм, и/или единичные доплеровские сигналы в проекции СО, и/или наличие свободной жидкости в полости сустава до 10 мл; 3-я степень — утолщение СО >6 мм, и/или наличие множественных и сливных доплеровских сигналов в проекции СО, и/или объем свободной жидкости в полости сустава >10 мл. При наличии возможности выполнялась диагностическая пункция КС и проводилась фазово-контрастная микроскопия СЖ с применением микроскопа Amscope T610-PH-3 40X-1000X 3MP.

При УЗИ КС изучались толщина гиалинового хряща по верхнему контуру надколенника (ВКН), контуру медиального мыщелка большеберцовой кости (ММББК), латерального мыщелка большеберцовой кости (ЛМББК) и заднему контуру медиального надмыщелка бедренной кости (ЗКМНБК), оценивались количество и размеры остеофитов в области суставных поверхностей бедренных и большеберцовой костей. Определялся размер наибольшего остеофита и проводилось ранжирование пациентов три группы: пациенты с мелкими (до 2 мм), со средними (от 2 до 5 мм) и крупными (>5 мм) остеофитами. В случае поражения обоих КС оценивался сустав с наличием ГД в гиалиновом хряще и более выраженным синовитом.

В зависимости от наличия в гиалиновом хряще ГД больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 32 пациента с ГД хотя бы в одном из КС, а во 2-ю – 82 больных без ГД.

Все больные 1-й группы (n=32) и 34 больных 2-й группы, которые были сопоставимы по исходной выраженности структурных изменений КС, прошли повторное обследование через 2 года. В течение 2 лет все больные получали комплексное лечение, включавшее применение хондроитина сульфата (ХС) в суточной дозе 750–1200 мг и/или глюкозамина сульфата (ГС) в суточной дозе 1500 мг (пациенты принимали их на протяжении как минимум 6 мес в течение каждого года), диацереин 50–100 мг/сут или пиаскледин 300 мг/сут (диацереин и пиаскледин применялись на протяжении не менее 6 мес в течение каждого года), методы физической реабилитации и по потребности парацетамол (до 3 г/сут) и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После двухлетнего наблюдения больным проводились рентгенография КС в прямой проекции, общеклиническое, лабораторное обследование и УЗИ. Также определялась потребность больных в приеме НПВП по индексу, в котором суммарная доза принятых препаратов с учетом количества дней и суточной дозы оценивалась от 0 до 100 [19].

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты

Исходно при УЗИ ГД в гиалиновом хряще хотя бы одного из пораженных суставов были выявлены у 32 больных: у 17 – в виде глыбок, у 23 – в виде линейно расположенных структур. У 19 больных ГД обнаружены в обоих КС, а у 13 – только в одном. Фазово-контрастная микроскопия СЖ была выполнена у 13 больных с ГД. У всех этих 13 больных были выявлены кристаллы ПФК.

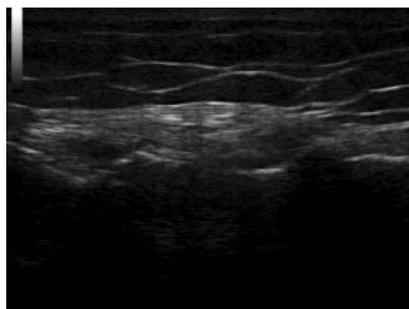


Рис. 1. Гиперэхогенные точечные включения, расположенные в виде линии в гиалиновом хряще по контуру медиального мыщелка бедренной кости и по контуру переднего рога медиального мениска

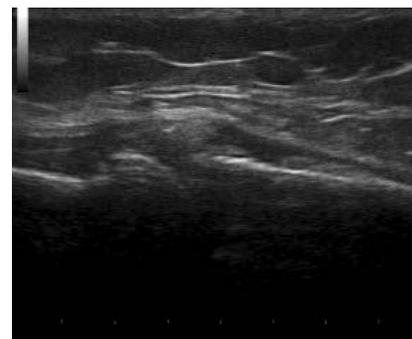


Рис. 2. Глыбчатые гиперэхогенные включения в гиалиновом хряще по контуру медиального мыщелка большеберцовой кости

Таблица 1 Исходные данные клинического и инструментального исследования

Показатель	1-я группа – при наличии ГД в гиалиновом хряще (n=32)	2-я группа – при отсутствии ГД в гиалиновом хряще (n=82)
WOMAC боль, Ме [25-й; 75-й перцентили]	183,4 [166,2; 203,9]	179,5 [152,5; 192,7]
WOMAC скованность, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67,6 [58,4; 79,8]	58,5 [39,8; 68,3]
WOMAC функциональные нарушения, исходный, Ме [25-й; 75-й перцентили]	525,7 [478,1; 583,4]	535,3 [488,2; 614,7]
Индекс WOMAC суммарный, Ме [25-й; 75-й перцентили]	786,3 [716,72; 815,50]	758,91 [692,47; 818,4]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [1,7; 4,4]	1,5 [0,5; 3,2]
Рентгенологическая стадия %:		
I	15,6	19,5
II	68,8	51,2
III	15,6	29,3
Толщина суставной щели в медиальной части КС, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,3 [1,7; 2,5]	2,1 [1,6; 3,2]
Доля больных с различной степенью выраженности синовита по данным УЗИ, %:		
1-я ст.	12,5*	56,1*
2-я ст.	78,1*	31,7*
3-я ст.	9,4	12,2
Доля больных в зависимости от размера максимального остеофита, %:		
крупные	34,4*	19,5*
средние	43,8	46,3
мелкие	21,9	34,1
Средний размер максимального остеофита, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,4; 6,8]	3,0 [1,2; 5,7]
Толщина слоя гиалинового хряща, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:		
по ВКН	1,6 [0,9; 2,3]	1,8 [1,4; 2,4]
по ММББК	0,9 [0,6; 1,5]	1,3 [0,9; 1,7]
по ЛМББК	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,7; 1,5]
по ЗКМНБК	1,8 [1,4; 2,3]	2,2 [1,7; 2,5]

Примечание. * – $p < 0,05$.

При проведении сравнительного анализа клинических параметров течения ОА у больных 1-й и 2-й групп достоверные различия не были выявлены (табл. 1). Рентгенологические изменения КС в этих группах также существенно не различались (см. табл. 1).

Как показал анализ данных УЗИ (см. табл. 1), у больных 1-й группы достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались признаки синовита 1-й и 2-й степени, а также была выше частота обнаружения крупных остеофитов. Кроме того, в 1-й группе чаще, чем во 2-й, наблюдалось утолщение СО > 4 мм (93,4 и 58,5%; $p < 0,05$) и появление доплеровских сигналов в СО (46,9 и 21,9% соответственно; $p < 0,05$). В то же время достоверных различий по частоте обнаружения свободной жидкости в полости КС при УЗИ не отмечалось (21,9 и 36,6% соответственно; $p > 0,1$).

На втором этапе исследования сравнивались клинические и структурные изменения у 32 больных 1-й группы и 34 больных 2-й группы через 2 года после начала наблюдения.

При повторном исследовании больных не было различий по индексу WOMAC и СРБ (табл. 2). В то же время

в 1-й группе индекс приема НПВП был достоверно выше, чем во 2-й ($p < 0,05$).

На момент включения структурные изменения КС по данным рентгенографии и ультрасонографии в обеих группах были сопоставимы (табл. 3).

Через 2 года рентгенологические данные в обеих группах не претерпели статистически достоверных изменений. При проведении повторного УЗИ у всех больных 1-й группы сохранялись имевшиеся на момент включения ГД в гиалиновом хряще, и число больных с ГД в обоих КС увеличилось с 19 до 24. ГД были обнаружены у 2 из 36 пациентов (5,6%) 2-й группы. У одного из этих больных удалось получить СЖ, в которой при фазово-контрастной микроскопии обнаружены кристаллы ПФК.

При сравнении структурных изменений в КС по данным УЗИ наблюдались достоверные различия ($p < 0,5$) в динамике роста остеофитов. В 1-й группе было отмечено более значительное увеличение размеров максимального остеофита и числа пациентов, у которых обнаруживались остеофиты крупного размера, чем во 2-й группе (соответственно на 1,5 [1,2; 2,0] мм и 0,6 [0,2; 1,1] мм, на 15,6 и 2,7%), при этом динамика толщины гиалинового хряща в обеих группах была сопоставима. Утолщение СО КС > 4 мм по данным УЗИ отмечалась у 7 (21,9%) больных 1-й группы и у 6 (16,7%) пациентов 2-й группы ($p > 0,1$).

Обсуждение

В ранее проведенных исследованиях было показано, что выявляемые при УЗИ ГД в гиалиновом хряще у больных ПФА соответствуют кристаллам ПФК [16, 17]. При этом известно, что особенностями структурных изменений у больных ОА при сочетании с ПФА являются более выраженная склонность к формированию остеофитов и вовлечение в патологический процесс лучезапястных, локтевых и плечевых суставов [20].

В настоящем исследовании отмечалась достаточно высокая частота (28,1%) обнаружения ГД в гиалиновом хряще у больных ОА при УЗИ КС. ГД сохранялись у всех 32 больных в течение двухлетнего наблюдения; более того, у 5,6% больных ОА в группе сравнения они через 2 года были выявлены впервые. С учетом факта подтверждения наличия кристаллов ПФК при фазово-контрастной микроскопии СЖ у всех обследованных больных с наличием ГД в хряще и синовиального выпота, можно рассматривать обнаружение ГД при УЗИ в качестве маркера ОА с депонированием ПФК. При этом, на наш взгляд, отсутствуют принципиальные различия между терминами «ОА с депонированием ПФК»

Таблица 2 Результаты обследования больных через 2 года после начала наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1-я группа – при наличии ГД в гиалиновом хряще (n=32)	2-я группа – при отсутствии ГД в гиалиновом хряще (n=34)
WOMAC боль	123,4 [103,0; 146,2]	129,3 [108,3; 145,3]
WOMAC скованность	43,2 [32,7; 56,9]	46,2 [33,2; 57,2]
WOMAC функциональные нарушения исходный	532,2 [473,1; 567,5]	545,9 [497,7; 609,3]
Индекс WOMAC суммарный	693,7 [662,7; 718,2]	704,3 [689,5; 726,8]
СРБ, мг/л	1,8 [1,1; 2,7]	1,3 [0,6; 2,6]
Индекс приема НПВП	17,2 [13,6; 23,2]*	5,6 [2,5; 8,7]*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 3 Исходные рентгенологические и ультрасонографические показатели у больных, наблюдаемых в течение 2 лет

Показатель	1-я группа – при наличии ГД в гиалиновом хряще (n=32)	2-я группа – при отсутствии ГД в гиалиновом хряще (n=34)
Рентгенологическая стадия, %:		
I	15,6	16,7
II	68,8	52,8
III	15,6	30,6
Ширина суставной щели в медиальной части КС, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,3 [1,7; 2,5]	2,2 [1,7; 2,9]
Доля больных в зависимости от размера максимального остеофита, %:		
крупные	34,4	30,6
средние	43,8	47,2
мелкие	21,9	22,2
Средний размер максимального остеофита, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,4; 6,8]	3,9 [2,0; 5,8]
Толщина слоя гиалинового хряща, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:		
по ВКН	1,6 [0,9; 2,3]	1,7 [1,5; 2,2]
по ММББК	0,9 [0,6; 1,5]	1,3 [0,8; 1,6]
по ЛМББК	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,8; 1,4]
по ЗКМНБК	1,8 [1,4; 2,3]	2,0 [1,6; 2,5]

и «кристалл-индуцированный воспалительный (кристаллический) фенотип ОА».

Как следует из данных сравнительного изучения ультразвукографических показателей, ОА с депонированием ПФК ассоциируется с более активным течением синовиита по сравнению с остальными больными ОА. Синовит при наличии ГД в гиалиновом хряще проявляется преимущественной гипертрофией СО и, в меньшей степени, явлениями экссудации. Следует отметить устойчивость течения синовиита у больных с ОА и ПФК к комбинированному применению медленно действующих симптоматических препаратов, что проявилось в повышенной потребности в применении НПВП. Особенностью прогрессирования структурных изменений у больных ОА при наличии ГД является ускоренное формирование остеофитов при относительной сохранности хрящевой ткани.

Заключение

Таким образом, данные проведенного исследования согласуются с концепцией А.К. Rosenthal, выска-

завшего предположение о существовании порочного круга при кристаллическом фенотипе ОА [9]. Изменение метаболизма и структуры хрящевой ткани способствует накоплению солей ПФК и ОФК в хряще и развитию хондрокальциноза, который, в свою очередь, создает условия для развития стойкого синовиита и повышенной реакции субхондральной кости в виде роста остеофитов, вызывая дальнейшее прогрессирование структурных изменений.

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. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Pyanykh SE. New possibilities in the therapy of osteoarthritis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(6-8):4-7 (In Russ.)].
2. Каратеев АЕ, Лила АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81 [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):70-81 (In Russ.)].
3. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697-707. doi: 10.1002/art.34453
4. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2694-703. doi: 10.1002/art.24774
5. Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:50-4. doi: 10.1053/joca.2002.0861
6. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for calcium pyrophosphate crystal associated arthritis. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
7. 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
8. Liote F, Ea H-K. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):192-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000038
9. Rosenthal AK. Crystals, inflammation, and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):170-3. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d1f
10. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):122-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000245
11. Nasi S, So A, Combes C, et al. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1372-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207487
12. Durcan L, Bolster F, Kavanagh EC, McCarthy GM. The structural consequences of calcium crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:311-28. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.007
13. Chang CC, Tsai YH, Liu Y, et al. Calcium-containing crystals enhance receptor activator of nuclear factor κ B ligand/macrophage colony-stimulating factor-mediated osteoclastogenesis via extracellular-signal-regulated kinase and p38 pathways. *Rheumatology*. 2015;54:1913-22. doi: 10.1093/rheumatology/kev107
14. Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). Русский медицинский журнал. 2012;7:350-3 [Barskova VG. Diagnostics of with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (pyrophosphate arthropathy) *Russkii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2012;7:350-3 (In Russ.)].
15. Кудяева ФМ, Барскова ВГ, Смирнов АВ и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):55-9 [Kudayeva FM, Barskova VG, Smirnov AV, et al. Comparison of three radiodiagnostic techniques for pyrophosphate arthropathy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-710
16. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease: An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:178-81. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.003
17. Filippucci E, Di Geso L, Grassi W. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(7):18-21. doi: 10.1093/rheumatology/kes332
18. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
19. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:249-51. doi: 10.1136/ard.2010.133488
20. Шостак НА. Пирофосфатная артропатия – подходы к диагностике. Русский медицинский журнал. 2015;25:1518-9 [Shostak NA. Pyrophosphate arthropathy – approaches to diagnosis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;25:1518-9 (In Russ.)].

Русский перевод и валидация SarQoL® – опросника качества жизни для пациентов с саркопенией

Сафонова Ю.А.^{1,3}, Лесняк О.М.^{1,3}, Баранова И.А.^{4,5}, Сулейманова А.К.^{4,5}, Зоткин Е.Г.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия ¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30; ⁴117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Saint-Petersburg Clinical Rheumatological Hospital №25, Saint-Petersburg, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, Moscow, Russia ¹41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³30, Bol'shaya Pod'yacheskaya St., St. Petersburg 190068; ⁴1, Ostrovityanova St., Moscow 117997; ⁵32, 11th Parkovaya St., Moscow 105077

Контакты: Юлия Александровна Сафонова; jula_safonova@mail.ru

Contacts: Julia Safonova; jula_safonova@mail.ru

Поступила 16.11.18

Цель – проведение языковой адаптации и валидации на российской выборке специального опросника SarQoL, предназначенного для оценки качества жизни людей пожилого возраста с саркопенией.

Материал и методы. Включено 100 пациентов старше 65 лет, средний возраст 74,0±6,5 года, наблюдавшихся амбулаторно, из них 50 участников с диагностированной саркопенией и 50 участников без саркопении. Диагноз саркопении устанавливался на основании критериев, разработанных Европейской рабочей группой изучения саркопении (EWGSOP, 2010). Процедура валидации проходила в соответствии с протоколом.

Результаты и обсуждение. Выявлено значительное снижение общего показателя качества жизни по опроснику SarQoL у пациентов с саркопенией по сравнению с контрольной группой без саркопении (50,65±14,23 и 75,10±14,46 соответственно; $p < 0,001$), высокая внутренняя согласованность опросника SarQoL (коэффициент α Кронбаха 0,924). Установлена значимая положительная корреляция доменов с общим показателем SarQoL в диапазоне от $r = 0,37$, $p = 0,0083$ до $r = 0,92$, $p < 0,001$. Выявлены умеренные корреляционные связи между SarQoL и некоторыми доменами SF-36 и опросника EQ-5D. Обнаружена высокая внутренняя согласованность (ICC) 0,935 (95% ДИ 0,91–0,96).

Заключение. Русскоязычная версия опросника SarQoL является валидной, последовательной и надежной и может быть использована для оценки качества жизни у пациентов старшего возраста с саркопенией.

Ключевые слова: саркопения; пожилой возраст; качество жизни.

Для ссылки: Сафонова ЮА, Лесняк ОМ, Баранова ИА и др. Русский перевод и валидация SarQoL® – опросника качества жизни для пациентов с саркопенией. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):38–45.

RUSSIAN TRANSLATION AND VALIDATION OF SarQoL® – QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH SARCOPENIA Safonova Yu.A.^{1,3}, Lesnyak O.M.^{1,3}, Baranova I.A.^{4,5}, Suleimanova A.K.^{4,5}, Zotkin E.G.²

The aim is to carry out language adaptation and validation on the Russian sample of a special SarQoL questionnaire, designed to assess the quality of life of elderly people with sarcopenia.

Material and methods. 100 patients over 65 years, mean age 74.0±6.5 years, observed on an outpatient basis were included. 50 from them had sarcopenia and 50 participants were without it. The diagnosis of sarcopenia was based on criteria developed by the European working group on sarcopenia (EWGSOP, 2010). The validation procedure was carried out in accordance with the Protocol.

Results and discussion. There was a significant decrease in the overall quality of life according to SarQoL questionnaire in patients with sarcopenia compared with the control group without sarcopenia (50.65±14.23 and 75.10±14.46, respectively; $p < 0.001$). High internal consistency of the SarQoL (Cronbach's α coefficient 0.924) was revealed. A significant positive correlation of domains with the overall SarQoL index in the range from $r = 0.37$, $p = 0.0083$ to $r = 0.92$, $p < 0.001$ was established. Moderate correlations of SarQoL with some domains SF-36 and the EQ-5D questionnaires were revealed. High internal consistency (ICC) of 0.935 (95% CI 0.91–0.96) was found.

Conclusion. The Russian version of the SarQoL questionnaire is valid, consistent and reliable and can be used to assess the quality of life in older patients with sarcopenia.

Keywords: sarcopenia; elderly age; quality of life.

For reference: Safonova YuA, Lesnyak OM, Baranova IA, et al. Russian translation and validation of SarQoL® – quality of life questionnaire for patients with sarcopenia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):38–45 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-38-45

Впервые термин «саркопения» использовал в 1989 г. I. Rosenberg для описания снижения мышечной массы и силы скелетных мышц, обусловленного старением [1]. Причины снижения мышечной силы с возрастом у мужчин и женщин относительно схожи. Уменьшение мышечной массы у человека начинается уже после 30 лет (3–8% снижение за каждые следующие 10 лет), а после 60 лет этот процесс значительно ускоряется [2–4]. Саркопения, как гериатрический синдром, который в настоящее время считается основной медицинской проблемой для лиц пожилого и старческого возраста, оказывает существенное влияние на показатели общественного

здоровья в мире [5]. Саркопения приводит к развитию некоторых неблагоприятных клинических исходов, таких как снижение физической активности, ограничение подвижности, повышение риска падений и травматизма, а также увеличение числа госпитализаций и смертности [6–10]. Также саркопения ассоциируется с основными хроническими неинфекционными заболеваниями, такими как сахарный диабет 2-го типа, ожирение и остеопороз [11].

В 2010 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP) рекомендовала использовать для ее диагностики измерение мышечной массы,

силы и определять функцию скелетных мышц [12]. Фонд Национальных институтов здоровья США (NIH) и Международная рабочая группа по изучению саркопении (IWGS) совместно разработали классификационные критерии саркопении с рекомендацией включить в качестве обязательных параметров два из трех представленных ранее EWG-SOP [13, 14]. Несмотря на отсутствие консенсуса в определении критериев для диагностики саркопении, центр по контролю и профилактике заболеваний присвоил код M62.84 для ее обозначения в МКБ-10, тем самым подчеркнув значимость саркопении как патологического состояния, открывая новые возможности для исследования в этой области [15].

До сих пор последствия саркопении, связанные с изменением качества жизни, мало изучены. Качество жизни, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представляет собой восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни, связанное со здоровьем, определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами, имеющими для человека существенное значение и оказывающими влияние на него [16]. Несмотря на очевидное влияние снижения мышечной силы и функции скелетных мышц на физическое и общее здоровье людей старшего возраста, до настоящего времени не был разработан инструмент для его оценки при наличии синдрома саркопении [17]. Такая оценка с помощью специального опросника позволяет контролировать эволюцию болезни, а также воздействие проводимой терапии на основные показатели здоровья человека [18]. Основываясь на этих выводах, С. Beaudart и соавт. (2015) разработали опросник **SarQoL** (**Sarcopenia and Quality of Life** – Саркопения и качество жизни; www.sarqol.org), специфичный для пациентов с саркопенией [19], который первоначально был предложен на французском языке, а впоследствии переведен на английский язык [20]. Для того чтобы расширить возможности его использования в различных областях, включая медицину, необходимы его перевод на другие языки и культурная адаптация.

Специальный опросник SarQoL предназначен для оценки качества жизни у людей пожилого и старческого возраста с саркопенией. Целью нашего исследования было проведение языковой адаптации и валидации SarQoL на российской выборке.

Материал и методы

Было обследовано 100 пациентов старше 65 лет, средний возраст которых составил $74,0 \pm 6,5$ года, наблюдавшихся в амбулаторных условиях. В соответствии с процессом валидации в исследование включено 50 участников с диагностированной саркопенией и 50 участников, у которых саркопения не была выявлена [21]. Пациенты стандартизованы по полу и возрасту. Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались лица старше 65 лет, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (например, онкологическими заболеваниями, тяжелой сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и т. д.), деменцией и другими психическими расстройствами, ограничивающими их способность понять суть исследования, заполнить информированное согласие и ответить на вопросы анкет.

Подтверждение диагноза саркопении осуществлялось на основании критериев, разработанных EWG-SOP (2010), с определением индекса аппендикулярной тощей массы по данным рентгеновской абсорбциометрии (HOLOGIC Explorer QDR), мышечной силы и результатов функциональных тестов физической активности (SPPB-тестов). Характеристика исследуемых участников представлена в табл. 1.

В исследуемой группе было 70% женщин и 30% мужчин. Средний возраст выборки – $74,0 \pm 6,5$ года. Не было гендерных различий между группами с саркопенией и без саркопении, также обе группы не различались по уровню образования, наличию инвалидности, виду проживания в семье и наличию более чем двух сопутствующих заболеваний ($p > 0,05$).

Все испытуемые самостоятельно заполнили опросник SarQoL, состоящий из 22 вопросов и содержащий в общей сложности 55 пунктов, в течение 10 мин (см. приложение). Ответы оценивались по 4-балльной шкале Ликерта, более высокие показатели отражали лучшее качество жизни. Опросник включал семь доменов: D1 «Физическое и психическое здоровье»; D2 «Способность к передвижению»; D3 «Состав тела»; D4 «Функциональность»; D5 «Повседневная деятельность»; D6 «Досуг» и D7 «Страхи». Кроме этого участники с саркопенией заполнили два широко известных общих валидированных опросника качества жизни (SF-36 и EQ-5D). С целью определения надежности SarQoL испытуемые с саркопенией повторно заполняли опросник через 2 нед.

Таблица 1 Демографическая и социальная характеристика обследуемой когорты лиц старше 65 лет

Параметры	Саркопения есть (n=50)	95% ДИ	Саркопении нет (n=50)	95% ДИ	p
Пол (n=100), n (%):					
женский	35 (50,0)	37,8–62,2	35 (50,0)	37,8–62,2	0,52
мужской	15 (50,0)	31,3–68,7	15 (50,0)	31,3–68,7	
Образование (n=50), n (%):					
начальное	1 (2,0)	0,1–10,6	2 (4,0)	0,5–13,7	0,45
среднее	9 (18,0)	8,6–31,4	11 (22,0)	11,5–36,0	
высшее	15 (30,0)	17,9–44,6	12 (24,0)	13,1–38,2	
Инвалидность (n=50), n (%)	18 (72,0)	50,6–87,9	18 (76,0)	54,9–90,6	0,97
Вид проживания (n=50), n (%):					
в семье	15 (30,0)	17,9–44,6	14 (28,0)	16,2–42,5	0,64
одинокие	10 (20,0)	10,0–33,7	11 (22,0)	11,5–36,0	

Процедура перевода опросника

Первая фаза перевода опросника началась с выбора англоязычной версии опросника SarQoL. Процедура перевода осуществлялась в соответствии с принципами трансляции [22]. Перевод с английского языка на русский осуществлялся независимо друг от друга двумя билингвальными переводчиками, для которых русский язык являлся родным. Один из них имел медицинское образование, другой не был знаком с тематикой опросника. Переводчики предоставили письменный отчет с указанием неопределенностей или фраз, вызвавших проблемы при переводе, а также обоснование сделанных специфических лингвистических выборов.

Во второй фазе два переводчика во время встречи сравнили свои варианты перевода и согласовали единую «Версию 1» перевода вопроса. В ходе встречи был составлен письменный отчет об этом процессе синтеза, включающий действия, которые были осуществлены для разрешения возникших проблем.

В третьей фазе два переводчика (не знакомые с оригинальной версией SarQoL®) независимо друг от друга перевели «Версию 1» обратно на английский язык. Эти переводчики не имели медицинского образования, а английский язык был для них родным. Обратный перевод имел целью удостовериться в том, что «Версия 1» отражает то же содержание, что и оригинальная версия. Сравнение обратных переводов с оригинальным опросником проводилось экспертным комитетом, который включал одного врача, одного специалиста по русскому языку и четырех переводчиков, работавших на предшествующих этапах. Эта фаза завершилась разработкой пре-финальной версии русского перевода опросника SarQoL с оформлением полного письменного отчета о проблемах, возникших на каждом этапе. В дальнейшем русскоязычная версия опросника SarQoL была заполнена 20 пациентами с саркопенией. Пациентам было предложено оценить трудности, которые они испытывали при заполнении опросника или при понимании значения каждого вопроса. После этого экспертный комитет обсудил разночтения и предложил финальную версию.

Полученные в процессе выполнения работы результаты были обработаны с использованием программы Statistica для Windows (StatSoft Inc., США; версия 10.0, Лиц. BXXR310F964808FA-V). Критерием статистической значимости полученных выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Процедура валидации опросника

На первом этапе все участники заполнили опросник SarQoL для оценки дискриминантной достоверности, его внутренней согласованности и наличия эффектов «пол–потолок». Внутренняя согласованность представляет собой оценку однородности опросника. Чтобы определить внутреннюю согласованность, был использован коэффициент α Кронбаха [23]. Значение коэффициента больше 0,70 указывало на высокий уровень внутренней согласованности [24].

Было также рассмотрено влияние каждого домена на надежность. Нормальность количественных переменных была проверена с помощью теста Шапиро–Вилкоксона. Корреляция каждого домена оценивалась с использованием метода корреляции Спирмена [25]. Эффекты «пол–потолок» были определены, когда высокий процент респондентов имел самый низкий или самый высокий балл соответственно. Эффекты «пола» и «потолка» выше 15% считались значимыми [21].

На втором этапе изучались достоверность конструкции и надежность тестирования опросника SarQoL. Эти параметры определялись по результатам обследования участников, у которых была выявлена саркопения. Во время первого тестирования испытуемые также заполнили опросники SF-36 и EQ-5D для измерения достоверности конструкции с соблюдением двухнедельного интервала между первым и вторым тестированием. Конструктивная достоверность была исследована путем измерения конвергентной и дивергентной валидности. SF-36 состоит из 36 пунктов, составляющих 8 доменов (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье) [26]. EQ-5D включает пять доменов (мобильность, самообслуживание, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия) [27], в которых каждый параметр оценивается как отсутствие проблем, наличие некоторых проблем или выраженных проблем. В ходе исследования использовался метод корреляции Спирмена.

Повторное тестирование с определением внутриклассового коэффициента корреляции (ICC) необходимо для проверки надежности опросника SarQoL. Коэффициент ICC более 0,7 свидетельствует о хорошей надежности. Для этого анализа были использованы результаты тестирования участников, которые не отмечали различий в состоянии здоровья в течение этого двухнедельного интервала.

Результаты

На первом этапе опросник SarQoL был заполнен полностью каждым участником исследования. Была рассчитана дискриминантная достоверность (табл. 2).

Наличие саркопении сопровождалось значительным снижением общего показателя качества жизни по сравнению с участниками без саркопении ($50,65 \pm 14,23$ и $75,10 \pm 14,46$ соответственно; $p < 0,001$). Оценка по доменам «Физическое и психическое здоровье», «Способность к передвижению», «Функциональность» и дру-

Таблица 2 Анализ дискриминантной достоверности опросника SarQoL у лиц старше 65 лет, $M \pm SD$

Домен	Наличие саркопении		Всего (n=100)	p
	есть (n=50)	нет (n=50)		
D0 (общий показатель)	50,65±14,23	75,10±14,46	63,12±18,83	<0,001
D1 (физическое и психическое здоровье)	54,56±15,56	77,62±15,71	66,32±19,40	<0,001
D2 (способность к передвижению)	42,89±20,41	73,07±23,09	58,28±26,48	<0,001
D3 (состав тела)	49,50±13,19	69,39±18,69	59,64±18,99	<0,001
D4 (функциональность)	58,65±15,90	81,86±15,23	70,48±19,38	<0,001
D5 (повседневная деятельность)	45,18±17,00	72,14±17,69	58,92±21,95	<0,001
D6 (досуг)	32,25±20,82	43,80±21,09	38,14±21,64	<0,001
D7 (страх)	79,25±12,53	91,59±12,31	85,54±13,82	<0,001

гим компонентам активности повседневной жизни у испытуемых с саркопенией также была ниже, чем без саркопении ($p < 0,001$). Коэффициент α Кронбаха составил 0,924, что говорит о высокой внутренней согласованности опросника. Последовательное удаление доменов по одному привело к тому, что значение коэффициента α Кронбаха увеличилось до 0,947, особенно после исключения домена 6 «Досуг». Более того, все домены показали значимую положительную корреляцию с общим показателем SarQoL в диапазоне от $r=0,37$, $p=0,0083$ (домен 6 «Досуг» по сравнению с общей оценкой SarQoL) до $r=0,92$, $p < 0,001$ (домен 5 «Повседневная деятельность» по сравнению с общей оценкой SarQoL).

В ходе анализа опросника SarQoL не было выявлено доменов с наименьшим или максимальным количеством баллов. В связи с этим для опросника не было найдено ни одного потолочного эффекта.

На втором этапе опросник SarQoL заполнили все 50 участников, имевших низкую функцию мышц. В дальнейшем проведена оценка конструктивной достоверности SarQoL с помощью определения взаимосвязи с опросниками SF-36 и EQ-5D (табл. 3).

Была обнаружена корреляционная связь умеренной силы между опросником SarQoL и некоторыми доменами анкеты SF-36, включая физическое функционирование ($r=0,63$; $p < 0,0001$), оценку общего состояния здоровья ($r=0,40$; $p=0,0045$), ролевое физическое функционирование ($r=0,39$; $p=0,0046$), а также вопросами EQ-5D, связанными с подвижностью ($r=0,53$; $p < 0,0001$) и привычной повседневной деятельностью ($r=0,54$; $p < 0,0001$). Слабая, но достоверная корреляция была выявлена между доменами SarQoL и доменом анкеты SF-36 «Жизнедеятельность» ($r=0,29$; $p=0,042$).

Результаты первичного и повторного тестирования по SarQoL хорошо согласовывались друг с другом с внутриклассовым коэффициентом корреляции (ICC), равным 0,935; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–0,96. Был выявлен самый низкий ICC для домена 6 (ICC 0,73; 95% ДИ 0,58–0,88), который при этом оставался приемлемым.

Обсуждение

SarQoL® – это первый опросник качества жизни, специфичный для людей пожилого возраста с саркопенией, который был разработан и утвержден на французском языке. В дальнейшем опросник SarQoL был переведен на другие языки в 21 стране Европы. Также готовится перевод еще в 13 странах. На сайте организации (www.sarqol.org) представлены версии опросников из Румынии, Дании, Великобритании. Набор российских пациентов осуществлялся до публикации новых рекомендаций на основании критериев EWGSOP (2010), как и в других европейских го-

сударствах. В данной работе мы обеспечили эквивалентность английской версии опросника SarQoL, следуя строгому процессу перевода и его адаптации. Доказательство правильности перевода было обеспечено высокой внутренней согласованностью оригинального и переведенного опросников при наличии конструктивной достоверности и высокой надежности.

Анализ психометрических свойств показал, что русская версия опросника выявила значительное снижение качества жизни участников, страдавших саркопенией. Так, общий показатель SarQoL у лиц старше 65 лет с саркопенией и без саркопении составил $50,65 \pm 14,23$ и $75,10 \pm 14,46$ ($p < 0,001$) и отличается от таковых жителей Великобритании ($61,9 \pm 16,5$ и $71,3 \pm 12,8$ соответственно; $p=0,01$) [28]. Русскоязычная версия опросника SarQoL продемонстрировала высокую внутреннюю согласованность (коэффициент α Кронбаха 0,924), которая оказалась выше по сравнению с английской версией опросника (коэффициент α Кронбаха 0,88). Более того, при условии удаления одного из доменов надежность опросника не снижалась. Аналогичные результаты были получены в английской версии опросника.

Анализ конструктивной достоверности путем сравнения SarQoL с опросниками SF-36 и EQ-5D показал наличие достоверных корреляционных связей с некоторыми показателями качества жизни, имеющими аналогичные характеристики, такими как физическое функционирование, общее состояние здоровья, ролевое физическое функционирование, мобильность, привычная повседневная деятельность. Поскольку опросник SarQoL содержит вопро-

Таблица 3 Корреляционные связи между опросниками SarQoL, SF-36 и EQ-5D у лиц старше 65 лет

Показатель	SarQoL® Общий балл (n=50)	t (N-2)	p
D1 (физическое и психическое здоровье)	0,78 ^a	8,76	<0,0001
D2 (способность к передвижению)	0,87 ^a	12,05	<0,0001
D3 (состав тела)	0,56 ^a	4,69	<0,0001
D4 (функциональность)	0,91 ^a	15,63	<0,0001
D5 (повседневная деятельность)	0,92 ^a	16,67	<0,0001
D6 (досуг)	0,37 ^a	2,75	0,0083
D7 (страх)	0,24 ^a	1,72	0,092
<i>Конвергентная валидность</i>			
SF-36 (физическое функционирование)	0,63 ^b	5,63	<0,0001
SF-36 (ролевое физическое функционирование)	0,39 ^b	2,98	0,0046
SF-36 (интенсивность боли)	0,27 ^b	1,92	0,06
SF-36 (общее состояние здоровья)	0,40 ^b	2,98	0,0045
SF-36 (жизнедеятельность)	0,29 ^b	2,09	0,042
EQ-5D (общая оценка опросника)	0,53 ^b	4,34	<0,0001
EQ-5D (подвижность)	0,53 ^b	4,34	<0,0001
EQ-5D (привычная повседневная деятельность)	0,54 ^b	4,43	<0,0001
<i>Дивергентная валидность</i>			
SF-36 (социальное функционирование)	0,34 ^b	2,48	0,017
SF-36 (ролевое эмоциональное функционирование)	0,23 ^b	1,66	0,10
SF-36 (психическое здоровье)	0,07 ^b	0,50	0,62
EQ-5D (уход за собой)	0,53 ^b	4,35	<0,0001
EQ-5D (боль/дискомфорт)	0,52 ^b	4,27	<0,0001
EQ-5D (тревога/депрессия)	0,53 ^b	4,36	<0,0001

Примечание. ^a – коэффициент корреляции Пирсона (оценки опросника SarQoL); ^b – коэффициент корреляции Спирмена (оценка данных анкеты SF-36 и EQ-5D).

сы, специфичные для пациентов с саркопенией, т. е. связанные с функцией мышц, полученные результаты подтверждают его конвергентную валидность. Там, где корреляционная связь была низкой (например, между SarQoL и показателем социального функционирования по опроснику SF-36), предполагается, что указанные домены оценивают разные характеристики качества жизни. Была показана высокая надежность теста при повторном тестировании с определением внутриклассового коэффициента корреляции (ICC), равного 0,935 (95% ДИ 0,91–0,96). Самый низкий ICC был обнаружен для домена «Досуг», как и в англоязычной версии.

Таким образом, психометрические свойства опросника SarQoL показали, что его русскоязычная версия явля-

ется достоверной, последовательной и надежной и может служить инструментом для оценки качества жизни у пациентов с саркопенией.

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

- Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5):1231-3. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231
- Woods JL, Iuliano-Burns S, King SJ, et al. Poor physical function in elderly women in low-level aged care is related to muscle strength rather than to measures of sarcopenia. *Clin Intervent Aging.* 2011;6:67-76. doi: 10.2147/cia.s16979
- Cooper C, Dere W, Evans W, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):1839-48. doi: 10.1007/s00198-012-1913-1
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
- Beaudart C, Rizzoli R, Bruyere O, et al. Sarcopenia: burden and challenges for Public Health. *Arch Pub Health.* 2014;72:45. doi: 10.1186/2049-3258-72-45
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003;95(5):1851-60. doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003
- Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(1):56-62. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00540.x
- Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(3):324-33. doi: 10.1093/gerona/60.3.324
- Lang T, Streeper T, Cawthon P, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):543-59. doi: 10.1007/s00198-009-1059-y
- Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(2):101-20. doi: 10.1007/s00223-013-9758-y
- Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care.* 2005;28(10):2541-2. doi: 10.2337/diacare.28.10.2541
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing.* 2010;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547-58. doi: 10.1093/gerona/glu010
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
- Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512-4. doi: 10.1002/jcsm.12147
- The WHOQoL Group. World Health Organization of Life Assessment (WHOQoL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-k
- Patel HP, Syddall HE, Jameson K, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing.* 2013;42(3):378-84. doi: 10.1093/ageing/afs197
- Reginster J-Y, Cooper C, Rizzoli R, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2015;28(1):47-58. doi: 10.1007/s40520-015-0517-y
- Beaudart C, Biver E, Reginster J-Y, et al. Development of a self-administrated quality of life questionnaire for sarcopenia in elderly subjects: the SarQoL. *Age Ageing.* 2015;44(6):960-6. doi: 10.1093/ageing/afv133
- Beaudart C, Biver E, Reginster J-Y, et al. Validation of SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;8(2):238-44. doi: 10.1002/jcsm.12149
- Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000;25(24):3186-91. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16(3):297-334. doi: 10.1007/BF02310555
- Nunnally JC. Psychometric theory New York: McGrawHill Inc.; 1994. Available from: <http://www.amazon.com/Psychometric-Theory-Jum-C-Nunnally/dp/007047849X> (accessed 18 May 2015).
- Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trials.* 1991;12(4):142S-158S. doi: 10.1016/s0197-2456(05)80019-4
- Syddall HE, Martin HJ, Harwood RH, et al. The SF-36: a simple, effective measure of mobility-disability for epidemiological studies. *J Nutr Heal Aging.* 2009;13(1):57-62. doi: 10.1007/s12603-009-0010-4
- Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43. doi: 10.3109/07853890109002087
- Beaudart C, Edwards M, Moss C, et al. English translation and validation of the SarQoL®, a quality of life questionnaire specific for sarcopenia. *Age Ageing.* 2017;46(2):271-6. doi: 10.1093/ageing/afw192

Опросник SarQoL®

Этот опросник задает вопросы о саркопении – мышечной слабости, появляющейся с возрастом. Саркопения может оказывать влияние на Вашу повседневную жизнь. Это исследование позволит нам выявить, как состояние Ваших мышц влияет на качество Вашей жизни.

Пожалуйста, выберите наиболее подходящий ответ на каждый вопрос. Заполнение опросника займет у Вас примерно 10 минут.

1. Чувствуете ли Вы в настоящее время, что у Вас есть снижение:

	Выраженное	Некоторое	Незначительное	Нет снижения
Силы в руках?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Силы в ногах?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Мышечной массы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Энергии?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Физических возможностей?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ловкости?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Ощущаете ли Вы боль в мышцах?

Часто Иногда Редко Никогда

3. При легкой физической нагрузке (медленно ходить, гладить белье, вытирать пыль, мыть посуду, выполнять мелкий ремонт по дому – починить кран, подклеить обои; поливать в огороде и др.) испытываете ли Вы:

	Часто	Временами	Редко	Никогда	Я не выполняю эти типы физической активности
Трудности?	<input type="checkbox"/>				
Устаете?	<input type="checkbox"/>				
Чувствуете боль?	<input type="checkbox"/>				

4. При умеренной физической нагрузке (быстро ходить, мыть окна, пылесосить, мыть машину, полоть сорняки в огороде и др.), испытываете ли Вы:

	Часто	Временами	Редко	Никогда	Я не выполняю эти типы физической активности
Трудности?	<input type="checkbox"/>				
Устаете?	<input type="checkbox"/>				
Чувствуете боль?	<input type="checkbox"/>				

5. При интенсивной физической нагрузке (бег, поход на экскурсию, подъем тяжелых предметов, передвижение мебели, вскапывание в огороде и др.), испытываете ли Вы:

	Часто	Временами	Редко	Никогда	Я не выполняю эти типы физической активности
Трудности?	<input type="checkbox"/>				
Устаете?	<input type="checkbox"/>				
Чувствуете боль?	<input type="checkbox"/>				

6. Чувствуете ли Вы себя старым (старой)?

Да, очень Да, в какой-то степени Да, немного Нет, совсем нет

7. Если в вопросе 6 Вы ответили «Да», что заставило Вас так думать? (Выберите любое количество ответов)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Мое самочувствие легко меняется в худшую сторону | <input type="checkbox"/> Мне пришлось столкнуться со смертью близких |
| <input type="checkbox"/> Я принимаю много лекарств | <input type="checkbox"/> У меня мало сил, я быстро устаю |
| <input type="checkbox"/> Я чувствую слабость в мышцах | <input type="checkbox"/> У меня плохое зрение |
| <input type="checkbox"/> У меня проблемы с памятью | <input type="checkbox"/> Другое: |

8. Чувствуете ли Вы себя физически слабым (слабой)?

- Да, очень Да, в какой-то степени Да, немного Нет, совсем нет

9. Чувствуете ли Вы ограничения в следующем:

	Значительные	Некоторые	Незначительные	Нет
Продолжительности пеших прогулок	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Частоте пеших прогулок	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Расстоянии, которое Вы можете пройти	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Скорости, с которой Вы можете ходить	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Длине Вашего шага	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. При ходьбе:

	Часто	Временами	Редко	Никогда
Я не могу гулять	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чувствуете ли Вы себя очень уставшим?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Вынуждены ли Вы садиться, чтобы отдохнуть?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сложно ли Вам достаточно быстро перейти улицу?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сложно ли Вам ходить по неровной поверхности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Сложно ли Вам удержать равновесие

- Часто Временами Редко Никогда

12. Как часто Вы падаете?

- Очень часто Временами Редко Никогда

13. Как Вы думаете, изменилась ли Ваша внешность?

- Да, очень Да, в какой-то степени Да, немного Нет, совсем нет

14. Если на вопрос 13 Вы ответили «Да», то в чем это проявляется? (Выберите любое количество ответов)

- Изменился вес (Вы прибавили или потеряли в весе) Стали выпадать волосы
- Появились морщины Волосы стали седыми
- Снизился рост Другое:
- Уменьшилась мышечная масса

15. Если на вопрос 13 Вы ответили «Да», расстроены ли Вы этими изменениями?

- Да, очень Да, в какой-то степени Да, немного Нет, совсем нет

16. Чувствуете ли Вы себя немощным?

- Да, очень Да, немного Нет, совсем нет

17. Испытываете ли Вы в настоящее время затруднения при выполнении следующих действий:

	Не в состоянии выполнить	Выполняю с большим трудом	Выполняю с большими затруднениями	Выполняю без затруднений	Затрудняюсь ответить
Подняться на один пролет лестницы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Подняться на несколько пролетов лестницы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Подняться на одну или несколько ступеней, не держась за перила?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Присесть на корточки или встать на колени?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Согнуться или наклониться, чтобы поднять с пола какой-либо предмет?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Подняться с пола, при этом ни за что не держась?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита

Авдеева А.С.¹, Артюхов А.С.², Дашинимаев Э.Б.^{2,3}, Черкасова М.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, НИИ трансляционной медицины, отдел регенеративной медицины, Москва, Россия; ³ФГБУН «Институт биологии развития» РАН, лаборатория проблем клеточной пролиферации, Москва, Россия; ⁴ФГАУ 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; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³119334, Москва, ул. Вавилова, 26; ⁴119991, Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Institute of Translational Medicine, Department of Regenerative Medicine, Moscow, Russia; ³Institute of Biology of RAS, Laboratory of Cellular Proliferation, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ^{134A}, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997; ³26, Vavilova St., Moscow, 119334; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Contacts: Anastasia Avdeeva; 9056249400@mail.ru

Поступила 20.11.18

Цель исследования — изучить динамику показателей цитокинового профиля у больных ревматоидным артритом (РА) через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ) Ацеллбией в суммарной дозе 1200 мг, в сопоставлении с оригинальным препаратом

Материал и методы. В исследовании было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА. В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы: 34 пациента получали оригинальный препарат РТМ (группа 1) и 20 больных — биоаналог (группа 2) в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США).

Результаты и обсуждение. Применение оригинального препарата сопровождалось достоверным и значимым снижением (более чем на 30%) к 24-й неделе лечения уровней провоспалительных [интерлейкин 1β (ИЛ1β), ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, интерферон γ (ИФНγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα)], противовоспалительных [антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra), ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13] цитокинов, факторов роста (ИЛ7, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста фибробластов) и хемокинов (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 — МХБ1). При использовании Ацеллбии также отмечалось быстрое и выраженное снижение концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 12–24 нед после первой инфузии: через 24 нед регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ1β, ИЛ1Ra, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ИФНγ, ИФНγ-индуцируемого протеина 10, МХБ1, макрофагального белка воспаления 1β, ФНОα, васкулоэндотелиального фактора роста (p<0,05).

Заключение. Анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ Ацеллбии («БИОКАД», Россия) через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение уровней провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии Ацеллбией значимо не отличается от таковой на фоне лечения оригинальным препаратом.

Ключевые слова: биоаналог ритуксимаба; Ацеллбия; цитокиновый профиль; ревматоидный артрит.
Для ссылки: Авдеева АС, Артюхов АС, Дашинимаев ЭБ и др. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):46–55.

CHANGES OF CYTOKINE PROFILE MEASURES DURING THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELLBIA, BIOCAD) AND THE ORIGINAL DRUG (MABTHERA, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., SWITZERLAND) Avdeeva A.S.¹, Artyukhov A.S.², Dashinimaeva E.B.^{2,3}, Cherkasova M.V.¹, Nasonov E.L.^{1,4}

The aim of the investigation was to study the changes of cytokine profile parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA) 12 and 24 weeks after initiation of therapy with rituximab (RTM) biosimilar at a total dose of 1200 mg, in comparison with the original drug

Material and methods. The study included 54 patients with a reliable diagnosis of RA. Depending on the therapy, all patients were divided into two groups: 34 patients received the original RTM (group 1) and 20 patients — biosimilar (group 2) in a total dose of 1200 mg according to the standard scheme. The concentration of 27 cytokines in blood serum was determined by multiplex xMAP technology on the analyzer Bio-Plex Array System (BIO-RAD, USA).

Results and discussion. The use of the original drug has been accompanied by reliable and significant reduction (over 30%) by 24 weeks of treatment levels of proinflammatory [interleukin (IL) 1β, IL2, IL6, IL12, IL15, interferon γ (IFN-γ), tumor necrosis factor α (TNF-α)], IL1 receptor antagonist (IL1ra), IL5, IL9, IL10, IL13 cytokines, growth factors (IL7, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, fibroblast growth factor) and chemokines (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP1). During the treatment with Acellbia a rapid and marked reduction in the concentration of practically the whole range of investigated parameters already 12–24 weeks after the first infusion was achieved. After 24 weeks a decrease in the concentration IL1β, IL1ra, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12, IL13, IL15, IL17, eotaxin, granulocyte colony-stimulating factor, IFN-γ, IFN-γ-induced protein 10, MCP1, macrophage inflammation protein 1β, TNF-α, vascular endothelial growth factor was recorded (p<0.05).

Conclusion. Analysis of the effectiveness of two infusions of RTM biosimilar Acellbia («BIOCAD», Russia) 24 weeks after the start of therapy shows its ability to cause a decrease of levels of proinflammatory cytokines, chemokines and growth factors in the blood serum. Changes of the cytokine profile during the therapy with Acellbia are not significantly different from that during the treatment with the original drug.

Keywords: rituximab biosimilar; Acellbia; cytokine profile; rheumatoid arthritis.

For references: Avdeeva AS, Artyukhov AS, Dashinimaeva EB, et al. Changes of cytokine profile measures during the treatment of rheumatoid arthritis with rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) and the original drug (MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):46-55 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-46-55

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани, а также развитием системных проявлений [1]. Развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектами В-клеточной толерантности, приводящими к синтезу аутоантител (ревматоидных факторов — РФ, антител к цитруллин-содержащим белкам), которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [1–3]. В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунной патологии не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантителопродуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и эктопический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, лимфотоксина, ИЛ10 и др. [4, 5]. В связи с этим В-клетки служат перспективными терапевтическими мишенями при РА. В настоящее время одним из наиболее эффективных и безопасных анти-В-клеточных препаратов является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающему деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [3, 6].

В последние годы в качестве биомаркеров эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наряду с рутинными клинико-лабораторными показателями все шире применяются мультиплексные аналитические параметры, основанные на протеомных, транскриптомных и генетических технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов [7]. При этом в ревматологии наиболее перспективными методами мультиплексного анализа являются протеомные технологии [8–10]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на биологическую терапию [11, 12].

В зависимости от проявляемых эффектов в настоящее время все цитокины делятся на ряд функциональных классов (табл. 1) [13–16]. Уровень провоспалительных цитокинов при РА коррелирует с активностью воспаления и отражает тяжесть заболевания, а также дальнейший прогноз [17, 18]. От баланса между разными функциональными группами цитокинов на определенных стадиях иммуновоспалительного процесса будет зависеть степень выраженности клинических симптомов заболевания.

Одной из приоритетных задач современного здравоохранения всех стран мира является увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, что было частично решено благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической

практике стало возможным после окончания срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [19, 20]. В настоящее время завершаются клинические испытания ряда биоаналогов РТМ [21] — СР-Р100 (Celltrion/Hospira) [22, 23], PF-05280586 (Pfizer) [24] и др.

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено сравнительное международное клиническое исследование препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА (BIORA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [25], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА. В предыдущих работах было показано позитивное влияние Ацеллбии на уровень острофазовых показателей и других лабораторных биомаркеров (IgM/IgA РФ, антител к модифицированному цитруллинированному виментину — АМЦВ), способность вызывать полную деплецию В-лимфоцитов при сохраняющемся нормальном уровне иммуноглобулинов в сыворотке крови [26]. Целью данной работы является изучение динамики показателей цитокинового профиля у больных РА через 12 и 24 нед после начала терапии биоаналогом РТМ в суммарной дозе 1200 мг, в сопоставлении с оригинальным препаратом. Биоаналог РТМ в нашей работе применялся в более низких дозах, чем предлагается в стандартных рекомендациях, учитывая среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6–1,7 м², и рекомендованную дозировку 375 мг/м² [27–29]. Таким образом, пациентам с РА, не получавшим ранее ГИБП, выполнялись две инфузии препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг с интервалом 2 нед каждые 6 мес.

Материал и методы

В исследование было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги — ACR/EULAR — 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2010 по 2017 г. (табл. 2). В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (n=34) получали оригинальный препарат РТМ: 35% — в дозе 500 мг и 65% — 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 нед. Двадцать больных 2-й группы получали биоаналог в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Как видно из табл. 2, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. Пациенты 1-й группы до начала терапии РТМ получали ингибиторы ФНО α (n=13) и абатацепт (n=1) без достаточного эффекта; больные 2-й группы до назначения Ацеллбии не получали ГИБП.

Таблица 1 Основные функциональные классы цитокинов и их эффекты

Группа цитокинов	Показатели	Характеристика	
Провоспалительные	ИЛ1	Синтезируется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. Стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неангиогенеза, активирует макрофаги; способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов, ММП и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани	
	ИЛ2	Секретируется Т(СD4+)-хелперами; вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и генерацию лимфокин-активированных киллеров; стимулирует синтез и секрецию таких цитокинов, как ИЛ4, ИЛ6, ИФН γ , ФНО α	
	ИЛ6	Синтезируется лейкоцитами, фибробластами, скелетными клетками. Участвует в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета; способствует синтезу ММП, активации остеокластов и образованию костных эрозий. Стимулирует синтез острофазовых белков клетками печени, индуцирует продукцию гепсидина	
	ИЛ12	Продуцируется макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, активированными В-лимфоцитами. Способен индуцировать продукцию ИЛ6, ИЛ15, ИЛ18, ФНО α и ГМ-КСФ. В его присутствии незрелые Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа, усиливается продукция ИФН γ последними; повышается активность НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, антиген-специфических киллеров, дендритных клеток и В-лимфоцитов. Осуществляет связь между врожденным и приобретенным звеньями иммунитета	
	ИЛ15	Способен стимулировать пролиферацию Т-клеточных клонов, проявляет функциональное сходство с ИЛ2; способен повышать экспрессию CD40L и рецепторов хемокинов CCR5 на Т-клетках; может напрямую стимулировать продукцию ФНО α синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНО α макрофагами	
	ИЛ17	Синтезируется Th17-клетками, синовиальными фибробластами. Повышает синтез цитокинов и ММП; повышает остеокластогенез и гемопоз, снижает синтез глюкозаминогликанов хондроцитами	
	ИФН γ	Продуцируется Т-лимфоцитами; способен активировать мононуклеарные фагоциты, повышать экспрессию молекул МНС I и II класса, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать эндотелиальные клетки, нейтрофилы и естественные киллеры	
	ФНО α	Синтезируется моноцитами, Т- и В-клетками, тучными клетками. Активирует моноциты, апоптоз и окислительный взрыв; повышает экспрессию молекул адгезии; снижает пролиферацию синовиальных фибробластов и синтез коллагена; повышает синтез ММП и цитокинов, синтез жирных кислот адипоцитами	
	Противовоспалительные	ИЛ4	Продуцируется Т-хелперами 2-го класса, ингибирует продукцию ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , макрофагальную активацию NF- κ B, оказывает пролиферативный и активационный эффект на В-клетки, стимулирует продукцию IgE, способен подавлять пролиферацию синовиоцитов
		ИЛ5	Индуктирует конечную дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки
ИЛ9		Активирует цитотоксические и тучные клетки, является синергистом ИЛ1, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5	
ИЛ10		Продуцируется макрофагами, CD5+ В-клетками, CD4+ Т-лимфоцитами и моноцитами. Подавляет экспрессию ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α и ММП; блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует костимуляторную активность макрофагов, снижает пролиферацию В-лимфоцитов	
ИЛ13		Продуцируется тучными клетками и активированными Т-лимфоцитами, является модулятором активности моноцитов и В-лимфоцитов; подавляет продукцию ИЛ1 β и ИФН γ в культурах мононуклеарных клеток	
ИЛ1Ra		Естественный антагонист рецептора ИЛ1, препятствует связыванию цитокина с его рецептором и реализации его эффектов	
Зотаксин		Продуцируется лимфоцитами, эозинофилами и моноцитами/макрофагами; взаимодействует с СС-хемокиновым рецептором 3 (CCR3), экспрессирующимся на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофилах, дендритных клетках и остеокластах. Отмечается обратная корреляция уровня зотаксина со степенью развития эрозивного поражения суставов при раннем РА	
Факторы роста	ИЛ7	Основными мишенями ИЛ7 являются Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки; способен стимулировать пролиферацию и выживание В-лимфоцитов, индуцировать гиперпродукцию Т-клетками RANKL	
	Г-КСФ	Главный регулятор продукции гранулоцитов, способен увеличивать количество экспансирующихся моноцитов/макрофагов, повышая интенсивность фагоцитоза, и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов; стимулирует развитие воспалительного процесса в суставе, увеличивая продукцию клеток миелоидного ряда и их мобилизацию из костного мозга, а также локальную активацию этих клеток в периферических тканях	
	ГМ-КСФ	Индуктирует экспрессию моноцитов/макрофагов, презентацию антигенов дендритными клетками, синтез моноцитами цитокинов и продукцию моноцитами/макрофагами активатора плазминогена, стимулирует фагоцитоз и продукцию перекиси нейтрофилами, а также является хемоаттрактантом для этих клеток	
	ФРФ	Усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов, стимулирует ангиогенез. Связывается с рецептором (ФРФ-1) на синовиальных фибробластах и, активируя ERK-киназу, ускоряет RANCL- и ICAM1-опосредованное созревание остеокластов	
	ВЭФР	Участвует в неангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов	
Хемокины	МБВ1 (- α , - β)	Способствуют хемотаксису моноцитов и Т-клеток, увеличению содержания внутриклеточного кальция, усилению экспрессии интегринов и повышению адгезивных свойств по отношению к эндотелиальным клеткам	
	ИП10	Играет важную роль в миграции Т-клеток в зону воспаления, индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз α -клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток; индуцирует синтез ИЛ8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86)	
	ИЛ8	Обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления, обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам	
	МХБ1	Усиливает пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и продукцию ИЛ15, ИЛ18 и ФНО α	

Примечание. ММП – матриксные металлопротеиназы, ИФН γ – интерферон γ , ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, МНС – главный комплекс гистосовместимости, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ФРФ – фактор роста фибробластов, ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста, МБВ1 – макрофагальный белок воспаления 1, ИП10 – ИФН α -индуцибельный протеин, МХБ1 – моноцитарный хемотаксический белок 1.

Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови [ИЛ1 β , антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ра), ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, ФРФ, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН γ , ИП10, МХБ1, МБВ1 α , МБВ1 β , тромбоцитарный фактор роста (ТФР), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), ФНО α , ВЭФР] определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex array system (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ1 β – 10,2; ИЛ1Ра – 1287,4; ИЛ2 – 153,6; ИЛ4 – 10,9; ИЛ5 – 10,6; ИЛ6 – 39,6; ИЛ7 – 287,7; ИЛ8 – 50,2; ИЛ9 – 307,5; ИЛ10 – 554,6; ИЛ12 – 53,6; ИЛ13 – 110,4; ИЛ15 – 66,8; ИЛ17 – 471,3; эотаксин – 1616; ФРФ-basic – 71,8; Г-КСФ – 52,5; ГМ-КСФ – 261,1; ИФН γ – 4298,7; ИП10 – 20219,7; МХБ1 – 280,1; МБВ1 α – 42,7; МБВ1 β – 165,9; ФНО α – 145,9; ВЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (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 (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии РТМ медиана DAS28 составила 5,9 [5,4; 6,8], SDAI – 33,1 [23,8; 44,6] и CDAI – 29,6 [22,2; 38,3]. К 24-й неделе хороший/удовлетворительный эффект по

критериям EULAR регистрировался у 33 (97%) в группе оригинального препарата и у 17 (85%) пациентов в группе Ацеллбии; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20%) больных, SDAI ($\leq 3,3$) – у 5 (14,7%) и 2 (10%), CDAI ($\leq 2,8$) – у 6 (17,6%) и 1 (5%) пациентов соответственно.

Уровни исследуемых цитокинов в группах больных РА и здоровых доноров представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, в группе оригинального препарата (группа 1) уровень ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, эотаксина, ФРФ, ГМ-КСФ, ИФН γ , ИП10, МХБ1, МБВ1 α , МБВ1 β , ТФР, ВЭФР до начала терапии был достоверно выше более чем на 30% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а содержание ИЛ5, ИЛ17 и ФНО α достоверно не отличалось от такового доноров ($p > 0,05$).

Среди пациентов, получавших биоаналог (группа 2) отмечалась достоверно и значимо более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНО α), хемокинов (ИЛ8, МБВ1 β , МХБ1) и факторов роста (Г-КСФ, ФРФ), по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$); уровень ряда противовоспалительных цитокинов был выше среди больных РА (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ1Ра, эотаксин; $p < 0,05$); содержание отдельных факторов роста (ИЛ7, ВЭФР) хемокинов (МБВ1 α , ИП10) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ13) не отличалось от контрольной группы.

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии представлена на рис. 1 и 2 и в табл. 4 и 5.

Как видно из рис. 1, к 24-й неделе лечения оригинальным препаратом в целом по группе отмечалось значимое снижение (более чем на 30%) уровней провоспалительных (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α), противовоспалительных (ИЛ1Ра, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13)

Таблица 2 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ

Показатель	Группа 1 – оригинальный препарат (n=34)	Группа 2 – биоаналог (n=20)
Пол: мужчины/женщины, n (%)	3 (8,9) / 31 (91,1)	2 (10) / 18 (90)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [42; 64]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	66 [36; 132]	39,5 [20,0; 84,0]
Предшествующая терапия, n (%):		
метотрексат	19 (55,9)	20 (100)
другие БПВП	10 (29,4)	
отсутствие терапии БПВП	5 (14,7)	
Рентгенологическая стадия, I/II/III/IV, n (%)	1 (2,9) / 15 (44,1) / 10 (29,4) / 8 (23,5)	2 (10) / 13 (65) / 4 (20) / 1 (5)
Функциональный класс, I/II/III/IV, n (%)	1 (2,9) / 29 (85,3) / 4 (11,8) / 3 (8,8)	4 (20) / 11 (55) / 5 (25) / 0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,8]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,5; 2,4]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ, мм/ч (W), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [37; 62]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [13,8; 46,2]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	166,7 [47,6; 519,8]	197,0 [83,2; 492,5]
IgM РФ (+), n (%)	26 (78,8)	18 (90)
IgM РФ (–), n (%)	7 (21,2)	2 (10)
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [37,9; 100]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП-позитивны, n (%)	28 (82,3)	20 (100)

цитокинов, факторов роста (ИЛ7, ГМ-КСФ, ФРФ) и хемокинов (МХБ1); изменение концентрации ИЛ8, эотаксина, Г-КСФ, МБВ1β, ТФР, ВЭФР было статистически не достоверным ($p>0,05$), содержание МБВ1α изменялось менее чем на 30% относительно исходного уровня.

Среди больных с хорошим ответом на терапию к 24-й неделе применения РТМ наблюдалось достоверное снижение более чем на 30% уровней ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФНγ, ИП10, МХБ1, МБВ1α, ФНОα, ВЭФР; уровни ИЛ10, ИЛ17, эотаксина, МБВ1β, ТФР менялись не достоверно ($p>0,05$). В группе пациентов с удовлетворительным эффектом терапии или его отсутствием к 24-й неделе отмечалось достоверное снижение содержания ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ6, ФРФ, ГМ-КСФ, изменение уровней других показателей было статистически не достоверным ($p>0,05$; см. табл. 3).

Применение Ацеллбии также сопровождалось быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 12–24 нед после первой инфузии. По группе в целом через 12 нед выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИФНγ) и противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ра, эотаксин) цитокинов, факторов роста (ИЛ7, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ВЭФР) и хемокинов (ИЛ8, МБВ1β, МБВ1α, МХБ1), $p<0,05$; через 24 нед также регистрировалось уменьшение концентрации ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксина, Г-КСФ, ИФНγ, ИП10, МХБ1, МБВ1β, ФНОα, ВЭФР, $p<0,05$; содержание МБВ1α менялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня ГМ-КСФ и RANTES ($p<0,05$).

Таблица 3 Исходный уровень показателей цитокинового профиля в группе пациентов с РА и здоровых доноров, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=20)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ1β	0,2 [0,01; 6,9]**	14,4 [4,8; 41,3]**	4,1 [2,6; 4,9]
ИЛ1Ра	1456,2 [210,5; 12017,2]**	1808 [461,8; 3285,3]**	150,6 [111,2; 253,8]
ИЛ2	101,2 [20,7; 415,7]**	45,3 [0,01; 201,9]†	10,8 [5,5; 13,9]
ИЛ4	17,7 [3,5; 45,9]**	7,3 [6,4; 9,5]**	3,3 [0,2; 5,9]
ИЛ5	0,8 [0,01; 4,1]†	11,9 [2,6; 28,9]**	2,9 [0,2; 5,2]
ИЛ6	217,3 [82,4; 553,4]**	105,5 [38,5; 381,7]**	7,8 [4,5; 13,1]
ИЛ7	32,5 [5,3; 118,7]**	9,2 [5,1; 72,2]	8,2 [0,5; 21,5]
ИЛ8	22,7 [7,4; 50,8]**	41,5 [34,4; 53,0]**	12,5 [4,8; 16,3]
ИЛ9	384,9 [131,5; 1110,9]**	131,8 [58,7; 354,5]**	34,2 [26,3; 42,4]
ИЛ10	81,3 [36,9; 243,6]**	103,3 [20,2; 466,9]**	13,2 [5,8; 37,5]
ИЛ12	15,9 [3,2; 107,3]**	123,5 [43,9; 365,3]**	5,8 [2,2; 9,9]
ИЛ13	93,5 [19,9; 249,4]**	11,8 [5,5; 102,5]	16,7 [9,9; 22,4]
ИЛ15	25,7 [9,8; 108,5]**	132,9 [40,9; 290,4]**	6,7 [3,9; 17,4]
ИЛ17	47,8 [12,6; 155,4]†	76,1 [66,3; 100,1]	22,9 [5,2; 90,3]
Эотаксин	790,9 [349,5; 1265,5]	502,8 [223,6; 1373,8]**	102,4 [19,4; 585,7]
ФРФ	41,2 [9,9; 71,6]**	43,2 [35,7; 51,4]**	27,3 [19,3; 44,3]
Г-КСФ	0,01 [0,01; 3,3]**	117,8 [92,8; 332,2]**	10,9 [2,4; 21,3]
ГМ-КСФ	417,7 [101,9; 20038,9]*	0,01 [0,01; 115,9]	39,9 [21,6; 61,3]
ИФНγ	4461,6 [749,3; 7847,7]**	493,3 [181,3; 1294,5]	285,4 [112,3; 1037,9]
ИП10	7013,1 [3494,9; 13748,4]**	2545,3 [1878,9; 3070,4]	717,8 [188,7; 4064,8]
МХБ1	149,5 [46,6; 514,4]**	181,9 [45,4; 511,5]**	48,6 [22,3; 120,7]
МБВ1α	37,1 [23,3; 88,1]**	5,1 [4,4; 7,8]**	10,8 [8,8; 18,1]
МБВ1β	408,0 [201,2; 844,2]**	94,4 [74,4; 134,5]**	66,0 [49,4; 99,4]
ТФР	42491,1 [40514,1; 60538,8]**	3548,5 [2771,3; 4248,2]**	26024,5 [5854,8; 58715,0]
RANTES	–	8584,2 [7304,3; 9665,5]	–
ФНОα	78,3 [0,01; 658,3]†	546,4 [170,6; 1751,9]**	38,9 [17,2; 64,9]
ВЭФР	510,5 [299,9; 2421,5]**	111,4 [67,4; 370,5]	205,6 [63,9; 312,8]

Примечание. * – $p<0,05$ относительно контрольной группы, † – изменение уровня $\geq 30\%$ относительно контрольной группы.

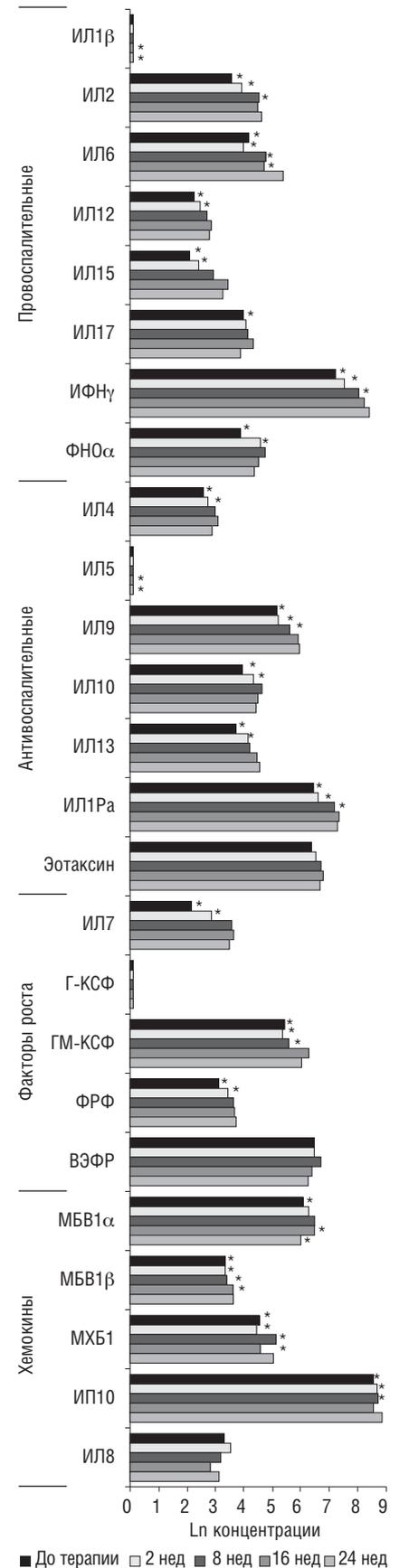


Рис. 1. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии оригинальным препаратом РТМ. * – $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем

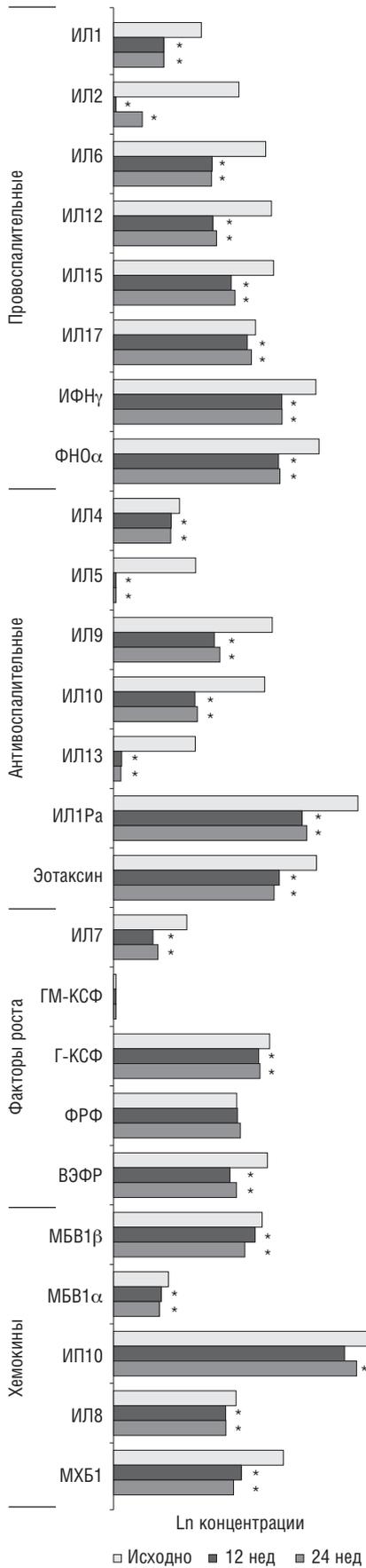


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии биоаналогом РТМ – Ацеллбией

У пациентов с хорошим ответом на терапию, в отличие от больных с умеренным эффектом препарата, регистрировалось достоверное и значимое снижение уровней ИЛ4, Г-КСФ, МБВ1 α через 12 и 24 нед после введения РТМ, а также повышение уровня RANTES через 12 нед после начала терапии ($p < 0,05$). В группе больных с удовлетворительным эффектом терапии, напротив, отмечалось значимое снижение содержания ВЭФР (см. табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение биоаналого РТМ (Ацеллбия) у пациентов с активным РА, резистентным к стандартному лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГК, приводит к достоверному снижению активности заболевания, а также концентрации ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови уже через 12 нед после первой инфузии препарата.

Активированные Т-клетки, макрофаги, В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, с эффектами которых связывают появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений РА [30–32]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на терапию [33]. С помощью суспензионной мультиплексной технологии xMAP в сыворотках больных РА обнаружено уменьшение концентрации ИЛ4, ИЛ15, ГМ-КСФ, ИФН γ , ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17, ИЛ12, ИЛ13 и ИЛ7 в первые 6 мес после применения РТМ, а изменение уровней ИЛ6, ИЛ10 и МБВ1 β – уже через 6 ч после введения данного препарата [11]. При изучении панели из 12 цитокинов (ИЛ6, ФНО α , ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ8, ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, МХБ1, эпидермального фактора роста – ЭФР, ВЭФР) у больных РА на фоне терапии РТМ показано достоверное снижение сывороточных уровней СРБ и ИЛ6 в группе ответивших на лечение, а ИЛ8 и ЭФР – в группе больных РА, не отвечающих на проводимую терапию. Однако в данной работе не удалось идентифицировать базальный цитокиновый профиль, который мог бы служить предиктором благоприятного ответа на терапию РТМ [34]. В нашей работе на фоне применения Ацеллбии было выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИФН γ) и противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ра, эотаксин) цитокинов, факторов роста (ИЛ7, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ВЭФР) и хемокинов (ИЛ8, МБВ1 β , МБВ1 α , МХБ1) уже через 12 нед после первой инфузии препарата, через 24 нед после начала терапии отмечалось снижение концентрации ИЛ1 β , ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, Г-КСФ, ИФН γ , ИП10, МХБ1, МБВ1 β , ФНО α , ВЭФР, а также повышение содержания ГМ-КСФ и RANTES. Таким образом, на фоне терапии РТМ наблюдается снижение содержания основных провоспалительных цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА, – ИЛ6 и ФНО α . С их эффектами связана стимуляция остеокластогенеза с последующей деградацией костной и хрящевой ткани, продукция ряда других провоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как ИЛ1 и ГМ-КСФ и ряд других провоспалительных эффектов (см. табл. 1). Применение РТМ сопровождается снижением уровней хемокинов, играющих важную роль в реакциях хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов (СС-семейство хемокинов), ангиогенезе и рекрутинге Т- и В-лимфоцитов (см. табл. 1) [35]. Не совсем понятно уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов на фоне терапии РТМ, однако, учитывая, что существует крайне мало цитокинов, обладающих исключительно про- или противовоспалительными функциями, можно предположить что противовоспалительные цитокины имеют и ряд провоспалительных эффектов. Так, ИЛ9 может стимулировать дифференцировку CD4+Т-лимфоцитов в сторону как Th17-лимфоцитов, так и Т-регуляторных клеток, поддерживая супрессорные функции FoxP3 [36, 37]. ИЛ10 является мощным иммуномодулирующим цитокином, концентрация которого увеличивается как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА [38]. ИЛ10 ингибирует инфильтрацию и активацию нейтрофилов в синовиальной оболочке [38], изменяет дифференцировку макрофагов в направлении фенотипа M2 и ингибирует экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α [39]. Нейтрализация ИЛ10 в культурах синовиоцитов больных РА приводит к увеличению экспрессии ФНО α и ИЛ1 β [39]. Несмотря на неоспоримую регуляторную функцию ИЛ10 в модели экспериментального артрита, терапевтическое введение ИЛ10 при РА не принесло желаемых результатов [40].

Таблица 4 Динамика показателей цитокинового профиля у больных РА на фоне терапии оригинальным препаратом – Мабтера, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Неделя	Группа в целом (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)	Показатель	Неделя	Группа в целом (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)	Группа в целом (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Удовлетворительный ответ (n=18) / нет ответа (n=1)		
													ИЛ1β	ИЛ1α
ИЛ1β	0	0,2 [0,01; 6,9]	0,7 [0,01; 28,2]	0,02 [0,01; 4,9]	ИЛ17	0	47,8 [12,2; 155,4]	107,2 [25,5; 433,3]	17,3 [6,1; 120,5]*	ИЛ17	0	47,8 [12,2; 155,4]	107,2 [25,5; 433,3]	17,3 [6,1; 120,5]*
	16	0,02 [0,01; 1,2]*	0,01 [0,01; 1,1]*	0,03 [0,01; 1,3]		16	58,8 [12,0; 116,7]	107,9 [69,7; 161,6]	14,3 [11,6; 78,2]*		16	58,8 [12,0; 116,7]	107,9 [69,7; 161,6]	14,3 [11,6; 78,2]*
	24	0,01 [0,01; 1,3]*	0,01 [0,01; 1,9]*	0,02 [0,01; 1,3]		24	54,6 [10,6; 107,2]*	101,3 [14,1; 132,5]	14,6 [9,2; 73,9]*		24	54,6 [10,6; 107,2]*	101,3 [14,1; 132,5]	14,6 [9,2; 73,9]*
ИЛ1α	0	1456,2 [210,5; 12 017,2]	1084,3 [196,6; 18 052,2]	1603,8 [210,5; 5056,7]	Эотаксин	0	790,9 [349,5; 1265,5]	898,3 [675,3; 1673,3]	505,9 [288,2; 1125,5]	Эотаксин	0	790,9 [349,5; 1265,5]	898,3 [675,3; 1673,3]	505,9 [288,2; 1125,5]
	16	739,6 [179,3; 2597,9]*	739,6 [231,3; 1928,3]*	781,4 [168,9; 2661,2]*		16	680,9 [405,5; 1034,9]	899,4 [539,7; 1149,7]	459,1 [305,9; 807,7]		16	680,9 [405,5; 1034,9]	899,4 [539,7; 1149,7]	459,1 [305,9; 807,7]
	24	637,1 [134,7; 1839,6]*	466,1 [134,7; 1633,5]*	662,4 [98,7; 3149,9]*		24	584,0 [310,4; 1130,1]	921,5 [356,6; 1229,3]	496,5 [249,9; 1130,1]		24	584,0 [310,4; 1130,1]	921,5 [356,6; 1229,3]	496,5 [249,9; 1130,1]
ИЛ2	0	101,2 [20,7; 415,7]	151,8 [35,5; 432,7]	65,3 [15,7; 411,6]	ФРФ	0	41,2 [9,9; 71,6]	41,3 [23,7; 377,4]	40,3 [3,1; 68,9]	ФРФ	0	41,2 [9,9; 71,6]	41,3 [23,7; 377,4]	40,3 [3,1; 68,9]
	16	50,3 [28,3; 153,9]*	62,5 [30,4; 184,5]*	41,8 [26,2; 101,0]*		16	30,1 [7,7; 55,7]*	44,9 [18,5; 67,9]	23,3 [2,8; 37,9]**		16	30,1 [7,7; 55,7]*	44,9 [18,5; 67,9]	23,3 [2,8; 37,9]**
	24	35,6 [14,7; 140,5]*	35,8 [14,7; 140,5]*	35,5 [11,1; 147,9]*		24	22,8 [12,7; 51,6]*	30,8 [12,7; 59,8]*	19,2 [2,8; 48,6]*		24	22,8 [12,7; 51,6]*	30,8 [12,7; 59,8]*	19,2 [2,8; 48,6]*
ИЛ4	0	17,7 [3,5; 45,9]	32,3 [14,7; 62,9]	5,7 [2,8; 28,0]*	Г-КСФ	0	0,01 [0,01; 3,3]	0,4 [0,01; 329,2]	0,01 [0,01; 0,9]	Г-КСФ	0	0,01 [0,01; 3,3]	0,4 [0,01; 329,2]	0,01 [0,01; 0,9]
	16	15,3 [3,6; 27,3]*	25,8 [13,3; 35,4]*	5,7 [2,1; 22,0]*		16	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,9]	0,01 [0,01; 0,01]		16	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,9]	0,01 [0,01; 0,01]
	24	13,2 [2,5; 27,5]*	21,4 [11,3; 31,2]*	5,1 [1,8; 23,8]		24	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]*	0,01 [0,01; 1,0]		24	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]*	0,01 [0,01; 1,0]
ИЛ5	0	0,8 [0,01; 4,1]	1,3 [0,01; 2,3]	0,8 [0,3; 6,8]	ГМ-КСФ	0	417,7 [101,9; 2038,9]	614,0 [135,5; 2569,0]	386,9 [97,3; 1421,9]	ГМ-КСФ	0	417,7 [101,9; 2038,9]	614,0 [135,5; 2569,0]	386,9 [97,3; 1421,9]
	16	0,5 [0,01; 1,9]*	0,01 [0,01; 1,1]*	0,6 [0,4; 3,8]		16	210,4 [107,8; 772,7]*	179,0 [103,9; 472,7]*	225,8 [111,8; 783,9]*		16	210,4 [107,8; 772,7]*	179,0 [103,9; 472,7]*	225,8 [111,8; 783,9]*
	24	0,4 [0,01; 1,1]*	0,01 [0,01; 0,6]*	0,4 [0,01; 2,3]		24	225,2 [90,1; 466,5]*	165,3 [72,7; 408,2]*	236,7 [110,4; 870,4]*		24	225,2 [90,1; 466,5]*	165,3 [72,7; 408,2]*	236,7 [110,4; 870,4]*
ИЛ6	0	217,3 [82,3; 553,4]	312,0 [85,4; 1099,8]	200,7 [63,6; 477,6]	ИФНγ	0	4461,6 [749,3; 7847,7]	6812,3 [1875,7; 34 980,8]	1376,3 [555,7; 7654,6]	ИФНγ	0	4461,6 [749,3; 7847,7]	6812,3 [1875,7; 34 980,8]	1376,3 [555,7; 7654,6]
	16	54,7 [19,9; 136,8]*	51,8 [19,9; 129,0]*	60,9 [20,1; 144,5]*		16	1880,8 [1126,8; 4218,0]*	3449,9 [1637,0; 10 307,1]*	1627,7 [396,4; 2423,6]*		16	1880,8 [1126,8; 4218,0]*	3449,9 [1637,0; 10 307,1]*	1627,7 [396,4; 2423,6]*
	24	64,3 [16,4; 143,9]*	52,5 [11,6; 98,1]*	69,9 [25,8; 147,5]*		24	1376,3 [727,5; 3430,2]*	1690,0 [925,4; 77 93,5]*	1130,8 [209,9; 3137,3]		24	1376,3 [727,5; 3430,2]*	1690,0 [925,4; 77 93,5]*	1130,8 [209,9; 3137,3]
ИЛ7	0	32,5 [5,3; 118,7]	83,9 [9,2; 168,6]	8,5 [3,4; 62,6]	ИП10	0	7013,1 [3494,9; 13 748,4]	10481,7 [4204,1; 13 748,4]	5528,5 [2285,2; 18 134,0]	ИП10	0	7013,1 [3494,9; 13 748,4]	10481,7 [4204,1; 13 748,4]	5528,5 [2285,2; 18 134,0]
	16	17,3 [3,6; 53,0]*	38,5 [14,0; 75,3]*	7,5 [2,8; 51,7]*		16	5803,9 [3149,2; 10 758,8]	7634,3 [4713,3; 10 766,3]	4476,3 [2356,2; 10 538,5]		16	5803,9 [3149,2; 10 758,8]	7634,3 [4713,3; 10 766,3]	4476,3 [2356,2; 10 538,5]
	24	8,6 [2,2; 47,1]*	16,8 [2,2; 100,7]*	7,0 [1,8; 43,9]		24	5165,3 [2322,3; 10 709,2]*	5223,9 [3163,8; 10 741,5]*	4487,4 [1920,4; 10 709,2]		24	5165,3 [2322,3; 10 709,2]*	5223,9 [3163,8; 10 741,5]*	4487,4 [1920,4; 10 709,2]
ИЛ8	0	22,7 [7,4; 50,8]	35,5 [25,1; 86,6]	10,0 [5,6; 23,8]*	МХБ1	0	149,5 [46,6; 514,4]	306,3 [38,3; 722,9]	124,4 [48,2; 397,5]	МХБ1	0	149,5 [46,6; 514,4]	306,3 [38,3; 722,9]	124,4 [48,2; 397,5]
	16	34,3 [12,8; 87,5]	55,5 [20,5; 117,1]	17,6 [9,8; 60,5]		16	83,8 [40,7; 234,5]*	121,4 [40,4; 260,0]*	79,8 [41,1; 166,8]*		16	83,8 [40,7; 234,5]*	121,4 [40,4; 260,0]*	79,8 [41,1; 166,8]*
	24	26,8 [10,9; 55,3]	26,7 [10,9; 45,8]*	30,0 [10,3; 56,2]		24	92,5 [40,8; 229,1]*	152,2 [26,8; 254,9]*	91,3 [43,3; 229,1]		24	92,5 [40,8; 229,1]*	152,2 [26,8; 254,9]*	91,3 [43,3; 229,1]
ИЛ9	0	384,9 [131,5; 1110,9]	600,4 [69,3; 2593,0]	372,1 [131,5; 652,1]	МБВ1α	0	37,1 [23,3; 88,1]	52,3 [26,4; 256,3]	23,7 [16,3; 67,2]*	МБВ1α	0	37,1 [23,3; 88,1]	52,3 [26,4; 256,3]	23,7 [16,3; 67,2]*
	16	182,5 [57,0; 450,0]*	163,6 [55,1; 455,8]*	205,1 [59,0; 444,3]*		16	27,9 [20,1; 44,3]*	33,3 [21,9; 46,2]*	26,8 [18,7; 42,4]		16	27,9 [20,1; 44,3]*	33,3 [21,9; 46,2]*	26,8 [18,7; 42,4]
	24	173,1 [53,3; 471,7]*	128,7 [42,4; 268,3]*	196,1 [65,7; 709,4]		24	28,4 [18,4; 45,3]*	32,9 [20,0; 45,3]*	27,9 [17,7; 55,5]		24	28,4 [18,4; 45,3]*	32,9 [20,0; 45,3]*	27,9 [17,7; 55,5]
ИЛ10	0	81,3 [36,8; 243,6]	136,1 [42,8; 286,6]	53,8 [24,1; 142,9]	МБВ1β	0	408,0 [201,2; 844,2]	843,2 [318,4; 1008,4]	308,4 [138,7; 701,3]*	МБВ1β	0	408,0 [201,2; 844,2]	843,2 [318,4; 1008,4]	308,4 [138,7; 701,3]*
	16	77,4 [37,9; 122,5]*	102,0 [41,7; 140,9]*	70,3 [30,1; 104,5]		16	533,7 [300,3; 929,1]*	882,5 [312,3; 1044,9]	446,6 [220,7; 822,1]*		16	533,7 [300,3; 929,1]*	882,5 [312,3; 1044,9]	446,6 [220,7; 822,1]*
	24	50,9 [24,5; 111,1]*	93,7 [23,5; 191,7]	47,3 [24,5; 91,5]		24	437,2 [246,5; 906,1]	849,7 [429,7; 1009,5]	354,7 [227,9; 772,3]*		24	437,2 [246,5; 906,1]	849,7 [429,7; 1009,5]	354,7 [227,9; 772,3]*
ИЛ12	0	15,9 [3,2; 107,3]	43,5 [3,3; 148,0]	8,2 [2,5; 83,4]	ТФР	0	42 491,1 [40 514,1; 60 538,8]	50 562,7 [40 514,1; 60 538,8]	42 491,1 [36 493,0; 61 994,9]	ТФР	0	42 491,1 [40 514,1; 60 538,8]	50 562,7 [40 514,1; 60 538,8]	42 491,1 [36 493,0; 61 994,9]
	16	11,5 [3,8; 33,7]*	27,9 [4,3; 127,9]*	9,5 [3,4; 17,8]		16	43 653,1 [42 491,1; 62 644,3]	49 182,6 [42 491,1; 63 243,6]	42 491,1 [42 491,1; 62 045,0]		16	43 653,1 [42 491,1; 62 644,3]	49 182,6 [42 491,1; 63 243,6]	42 491,1 [42 491,1; 62 045,0]
	24	9,3 [1,4; 43,2]*	18,9 [1,3; 66,9]*	7,2 [1,5; 17,4]		24	42 491,1 [42 491,1; 58 438,1]	42 491,1 [33 133,5; 58 438,1]	42 491,1 [42 491,1; 59 837,3]		24	42 491,1 [42 491,1; 58 438,1]	42 491,1 [33 133,5; 58 438,1]	42 491,1 [42 491,1; 59 837,3]
ИЛ13	0	93,5 [19,8; 249,4]	177,9 [21,2; 281,8]	39,8 [15,3; 212,9]	ФНОα	0	78,2 [0,01; 658,3]	391,2 [0,01; 1601,4]	69,7 [0,01; 327,7]	ФНОα	0	78,2 [0,01; 658,3]	391,2 [0,01; 1601,4]	69,7 [0,01; 327,7]
	16	62,9 [24,6; 135,7]*	117,5 [27,0; 197,3]*	32,8 [23,9; 98,8]		16	98,9 [0,01; 336,2]*	139,9 [0,01; 784,8]*	74,9 [0,01; 182,0]		16	98,9 [0,01; 336,2]*	139,9 [0,01; 784,8]*	74,9 [0,01; 182,0]
	24	41,0 [11,8; 141,9]*	93,8 [10,9; 197,3]*	34,3 [14,3; 91,8]		24	49,2 [0,01; 327,7]*	61,3 [0,01; 381,1]*	37,2 [0,01; 168,5]		24	49,2 [0,01; 327,7]*	61,3 [0,01; 381,1]*	37,2 [0,01; 168,5]
ИЛ15	0	25,7 [9,8; 108,5]	33,5 [12,1; 108,5]	21,6 [4,1; 140,1]	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*	ВЭФР	0	510,5 [299,9; 2421,5]	2421,5 [456,9; 8328,8]	405,3 [101,0; 676,9]*
	16	11,1 [4,9; 53,6]*	13,1 [5,4; 43,5]*	11,1 [3,2; 63,7]*		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]		16	656,9 [200,5; 2047,4]	1284,2 [307,0; 3610,2]	569,3 [117,3; 836,6]
	24	7,9 [3,5; 40,8]*	6,6 [3,4; 37,2]*	8,5 [3,5; 48,3]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]		24	645,2 [231,4; 1664,6]	982,7 [231,4; 3265,6]*	564,5 [160,5; 1030,8]

Примечание. * p<0,05 относительно исходных данных; ** p<0,05 между группами.

Таблица 5 Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога РТМ – Ацеллбии (n=20), пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Неделя	Группа в целом (n=20)	Хороший ответ (n=5)	Удовлетворительный / нет ответа (n=15)	Показатель	Неделя	Группа в целом (n=20)	Хороший ответ (n=5)	Удовлетворительный / нет ответа (n=15)			
										ИЛ1β	ИЛ2	ИЛ4
ИЛ1β	0	14,4 [4,8; 41,3]	26,8 [7,8; 38,5]	10,5 [4,5; 63,3]	Эотаксин	0	502,8 [223,6; 1373,8]	584,3 [340,9; 632,8]	492,7 [198,6; 1889,9]			
	12	4,5 [3,7; 7,8]**	4,8 [4,6; 5,2]**	4,2 [3,4; 7,9]**		12	160,9 [92,9; 233,7]**	180,8 [172,7; 197,8]**	117,5 [81,7; 236,2]**			
	24	4,5 [3,6; 6,7]**	4,6 [4,5; 4,8]**	3,8 [3,4; 8,1]**		24	139,7 [101,7; 324,8]**	231,2 [150,5; 277,7]**	124,3 [94,4; 360,4]**			
ИЛ2	0	1808 [48,8; 3285,3]	2115,0 [953,2; 2682,3]	1522,5 [367,1; 3355,7]	ФРФ	0	43,2 [35,7; 51,4]	43,9 [40,9; 44,9]	42,4 [36,7; 54,1]			
	12	322,9 [260,9; 610,9]**	329,9 [315,9; 549,3]**	282,7 [243,9; 672,5]**		12	43,9 [38,8; 50,9]	38,8 [37,8; 45,8]	43,9 [41,9; 51,4]			
	24	376,2 [248,7; 828,1]**	421,6 [385,4; 452,9]**	357,8 [234,1; 1059,5]**		24	47,7 [36,2; 58,2]	51,4 [28,7; 54,1]	45,8 [36,7; 62,2]			
ИЛ4	0	45,3 [0,01; 201,9]	58,9 [44,5; 75,8]	18,9 [0,01; 253,1]	Г-КСФ	0	117,8 [92,8; 332,2]	139,9 [123,8; 379,9]	102,3 [85,9; 284,5]			
	12	0,01 [0,01; 7,34]**	0,01 [0,01; 31,4]**	0,01 [0,01; 5,4]**		12	84,6 [73,6; 96,8]*	96,8 [83,2; 287,1]**	83,2 [66,7; 94,1]*			
	24	2,3 [0,01; 16,2]**	1,9 [0,01; 19,7]**	2,3 [0,01; 12,6]**		24	88,7 [74,9; 103,6]*	96,8 [88,7; 211,4]**	83,2 [72,3; 99,6]*			
ИЛ5	0	7,3 [6,4; 9,5]	8,9 [7,1; 9,4]	7,1 [5,9; 9,6]	ГМ-КСФ	0	0,01 [0,01; 115,9]	72,7 [0,01; 79,0]	0,01 [0,01; 418,7]			
	12	5,6 [5,1; 6,3]*	5,8 [5,7; 8,6]**	5,4 [4,9; 6,2]*		12	0,01 [0,01; 0,2]*	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,4]			
	24	5,7 [5,2; 6,6]**	6,2 [5,6; 6,9]**	5,6 [4,4; 6,1]*		24	1,02 [0,01; 13,0]**	0,01 [0,01; 3,2]	2,0 [0,01; 14,0]			
ИЛ6	0	11,9 [2,6; 28,9]	27,0 [15,3; 37,7]	9,0 [0,01; 16,4]	ИФНγ	0	493,3 [181,3; 1294,5]	892,2 [314,8; 1010,8]	450,9 [175,2; 2939,2]			
	12	0,01 [0,01; 7,5]**	7,5 [2,6; 12,3]**	0,01 [0,01; 2,6]**		12	173,7 [153,4; 287,4]**	181,3 [162,8; 228,7]**	172,2 [150,3; 317,5]**			
	24	0,4 [0,01; 1,3]**	0,8 [0,01; 8,6]**	0,01 [0,01; 0,8]**		24	176,7 [147,1; 240,2]**	199,4 [162,8; 228,7]**	165,9 [137,4; 245,9]**			
ИЛ7	0	105,5 [38,5; 381,7]	99,6 [95,1; 108,5]	106,8 [31,5; 476,9]	ИП10	0	2545,3 [1878,9; 3070,4]	2135,1 [1934,8; 2576,9]	2555,2 [1809,9; 3289,9]			
	12	20,3 [14,6; 27,6]**	19,4 [17,3; 23,6]**	21,1 [14,6; 31,6]**		12	1228,9 [641,4; 2947,4]	2348,3 [955,5; 3828,6]	1149,9 [636,5; 2690,7]			
	24	19,6 [15,9; 33,7]**	17,8 [15,9; 18,8]**	22,9 [13,9; 46,9]**		24	1752,3 [1183,4; 2030,3]**	1724,6 [1457,8; 2095,8]	1779,9 [1037,2; 1964,7]*			
ИЛ8	0	9,2 [5,1; 72,2]	9,9 [7,8; 110,3]	8,5 [3,8; 34,1]	МХБ1	0	181,9 [45,4; 511,5]	213,3 [75,8; 269,7]	150,4 [42,0; 1119,3]			
	12	3,2 [1,8; 4,4]**	4,6 [4,2; 8,5]**	2,6 [0,9; 4,2]**		12	49,3 [32,5; 66,9]**	53,9 [33,6; 56,5]**	44,7 [32,1; 68,8]**			
	24	3,8 [2,0; 4,9]**	4,2 [4,2; 4,9]**	2,6 [0,9; 4,9]**		24	39,3 [32,1; 81,3]**	40,7 [32,1; 56,5]**	37,9 [32,1; 86,8]**			
ИЛ9	0	41,5 [34,4; 53,0]	34,8 [34,8; 46,2]	43,7 [32,7; 55,3]	МБВ1α	0	5,1 [4,4; 7,8]	7,7 [5,7; 8,0]	4,8 [4,3; 6,5]			
	12	30,9 [28,3; 34,8]*	31,5 [29,1; 38,0]	30,3 [27,5; 34,8]*		12	4,2 [3,6; 4,8]*	4,5 [3,8; 6,9]**	4,1 [3,4; 4,8]*			
	24	31,5 [26,5; 36,4]*	30,7 [29,1; 33,9]*	32,3 [24,3; 37,2]*		24	4,0 [3,5; 4,9]*	5,3 [4,1; 5,5]**	3,9 [3,4; 4,2]*			
ИЛ10	0	131,8 [58,7; 354,5]	323,2 [192,3; 911,2]	98,5 [50,8; 248,2]	МБВ1β	0	94,4 [74,4; 134,5]	83,7 [67,9; 160,7]	95,5 [80,8; 130,9]			
	12	21,3 [16,5; 69,9]**	51,8 [30,6; 130,6]**	20,1 [15,6; 32,4]**		12	76,6 [37,5; 93,4]*	92,9 [92,3; 155,6]	4,1 [3,4; 4,8]*			
	24	25,9 [20,7; 51,4]**	42,1 [22,6; 73,8]**	25,0 [20,1; 41,1]**		24	55,5 [39,1; 95,4]*	97,2 [54,6; 108,3]	51,6 [36,9; 84,7]*			
ИЛ12	0	103,3 [20,2; 466,9]	273,7 [140,5; 455,8]	64,5 [13,9; 478,2]	ТФР	0	3548,5 [2771,3; 4248,2]	4055,0 [3418,5; 4220,9]	3308,7 [2602,0; 4468,2]			
	12	11,6 [7,9; 20,4]**	14,4 [7,9; 74,9]**	11,2 [7,9; 20,0]**		12	2066,6 [1518,9; 3178,1]**	3342,3 [1765,3; 4047,7]	1919,6 [1307,5; 2709,2]*			
	24	12,9 [8,7; 24,4]**	18,8 [8,7; 48,9]**	12,3 [8,7; 24,0]**		24	2874,3 [2125,9; 3483,5]*	3272,9 [2440,9; 3707,3]	2839,3 [1438,6; 3271,4]			
ИЛ13	0	123,5 [43,9; 365,3]	170,1 [92,7; 278,0]	72,1 [35,7; 452,6]	RANTES	0	8584,2 [7304,3; 9665,5]	7398,6 [6269,4; 7821,2]	8998,5 [7956,0; 10 016,4]			
	12	20,9 [12,9; 42,8]**	42,4 [20,9; 70,9]**	16,5 [10,7; 42,4]**		12	9661,2 [8215,1; 11 510,0]*	8725,4 [8677,9; 11 183,8]*	9990,2 [7918,8; 12 098,1]			
	24	22,8 [12,7; 42,2]**	28,3 [20,9; 39,8]**	13,6 [11,4; 44,6]**		24	10 894,4 [7830,3; 11 689,3]*	10 879,2 [7773,4; 10 909,7]	10 963,5 [7887,2; 12 035,2]			
ИЛ15	0	11,8 [5,5; 102,5]	12,0 [11,6; 44,8]	9,9 [2,7; 160,2]	ФНОα	0	546,4 [170,6; 1751,9]	705,4 [324,6; 1018,6]	447,7 [164,7; 3013,4]			
	12	1,2 [0,1; 4,4]**	3,9 [1,2; 6,9]**	0,2 [0,01; 1,9]**		12	154,3 [139,9; 242,6]**	154,3 [154,3; 173,8]**	153,0 [138,7; 245,8]**			
	24	1,2 [0,1; 3,3]**	3,3 [2,7; 4,8]**	0,8 [0,01; 2,7]**		24	157,6 [148,5; 285,2]**	164,7 [160,8; 180,3]**	154,3 [146,5; 318,3]**			
ИЛ17	0	132,9 [40,9; 290,4]	165,1 [110,2; 176,5]	85,9 [16,3; 317,6]	ВЭФР	0	111,4 [67,4; 370,5]	200,6 [102,7; 208,9]	106,6 [48,3; 532,1]			
	12	36,1 [20,8; 67,7]**	19,5 [16,3; 78,3]**	39,1 [23,5; 60,7]		12	34,4 [23,9; 68,5]**	101,3 [31,9; 112,4]	29,4 [19,5; 57,2]**			
	24	40,9 [20,8; 75,4]**	44,4 [29,1; 68,2]**	38,2 [19,4; 81,6]**		24	43,5 [24,4; 64,6]**	47,4 [41,3; 88,0]	35,3 [20,3; 63,5]**			

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ** – p<0,05 между группами хороший ответ/умеренный ответ, * – изменение уровня ≥30% относительно исходного.

Причина низкой эффективности ИЛ10 при РА не ясна, однако предполагается, что ИЛ10 индуцирует экспрессию рецептора Fcγ на моноцитах и повышает их чувствительность к иммунным комплексам, что потенциально может перевести иммунорегуляторные функции ИЛ10 [41].

Недавно было продемонстрировано, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение на ранних стадиях РА в период формирования «провоспалительного» потенциала антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) [42–44]. Имеются данные, что РТМ снижает экспрессию фактора транскрипции Th17-клеток, ИЛ22 и приводит к уменьшению числа Th17-позитивных клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, что коррелирует с клинической эффективностью терапии [45]. Можно предположить, что, подавляя синтез Th1 (ИФНγ) и Th17 (ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22) цитокинов, РТМ обладает способностью сдвигать баланс в сторону синтеза низко гликозилированных «антивоспалительных» аутоантител.

Таким образом, применение РТМ сопровождается снижением уровня всего спектра медиаторов, принимающих участие в различных звеньях патогенеза РА. Учитывая выраженное уменьшение показателей цитокинового профиля, можно говорить о подавлении активации CD4+ Т-лимфоцитов на фоне терапии РТМ, что подтверждается результатами работ других авторов [46, 47].

Мы сопоставили динамику показателей цитокинового профиля на фоне терапии оригинальным РТМ и биоаналогом и продемонстрировали сходное влияние препаратов на уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста. Оба препарата приводят к снижению концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12,

ИЛ15, ИФНγ, ФНОα, противовоспалительных: ИЛ1Ra, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, цитокинов, факторов роста – ИЛ7, ГМ-КСФ, ФРФ и хемокинов – МХБ1 – уже через 12–16 нед после первой инфузии. Более подробно влияние терапии оригинальным препаратом на показатели цитокинового профиля представлено в наших предыдущих работах [48, 49].

Заключение

Анализ эффективности двух инфузий биоаналога РТМ – Ацеллбии («БИОКАД») в суммарной дозе 1200 мг через 24 нед от начала терапии свидетельствует о его способности вызывать снижение уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии Ацеллбией значимо не отличается от таковой при использовании оригинального препарата. В целом, мониторинг показателей цитокинового профиля совместно с другими лабораторными биомаркерами имеет важное значение и может позволить персонализировать терапию РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
- Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201:1659–67. doi: 10.1084/jem.20042321
- Насонов ЕЛ. Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва; 2013. С. 200–21 [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow; 2013. P. 200–21 (In Russ.)].
- Youinou P, Jamin C, Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:318–28.
- Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinics. *Ann Rev Immunol*. 2006;24:467–96. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435–45.
- Bansard C, Lequerre T, Daveau M, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology*. 2009;48:1021–8. doi: 10.1093/rheumatology/kep112
- Kingsmore S. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:310–20. doi: 10.1038/nrd2006
- Tozzoli R, Bizzaro N. Novel diagnostic methods for autoantibody detection. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V; 2007. P. 77–82.
- Prestigiacomo T, Binder S. Detection of autoantibodies using protein arrays In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V; 2007. P. 799–807.
- Blom M, Wenink MH, Huijbens RJF, et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;26 Suppl:764.
- Thurling R, Boumans M, Vos K, et al. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60: Suppl:630.
- Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37:S34–45. doi: 10.1002/eji.200737772
- McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*. 2010;140:935–50. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.043
- Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;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
- Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15–24. doi: 10.1093/rheumatology/kep329. Epub 2009 Oct 23.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235–8. doi: 10.1038/nature04753. Epub 2006 Apr 30.

19. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
20. Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al; American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis Rheum*. 2018;70(3):334-44. doi: 10.1002/art.40388
21. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*. 2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864. eCollection 2018.
22. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
23. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *Mabs*. 2018 Aug/Sep;10(6):934-43. doi: 10.1080/19420862.2018.1487912
24. Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. An Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr 25. doi: 10.1002/acr.23586
25. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54:510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
26. Авдеева АС, Черкасова МВ, Алексанкин АП и др. Влияние биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, «БИОКАД») и оригинального препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) на лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом. Тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 26–28 сентября 2018 г. Научно-практическая ревматология. 2018;56 Прил. 2:6-7 [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Aleksankin AP et al. The effect of rituximab's bioanalogue (Acellbia®, «BIOKAD») and the original drug MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) on laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. Abstracts of the IV Eurasian Congress of Rheumatology, Moscow, September 26–28, 2018. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 Suppl 2:6-7 (In Russ.)].
27. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228-35. doi: 10.1002/acr.22116
28. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
29. 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
30. Engel P, Gomez-Puerta J, Ramos-Casals M, et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*. 2011;63:127-56. doi: 10.1124/pr.109.002006
31. Lund F. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:332-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.03.003
32. Manjarrez-Orduno N, Quach T, Sanz I, et al. B cells and immunological tolerance. *J Invest Dermatol*. 2009;129:278-88. doi: 10.1038/jid.2008.240
33. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
34. Fabre S, Gvisset C, Tatem L, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008;155:395-402. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03804.x
35. Szekanecz Z, Koch A. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):5-13. doi: 10.1038/nrrheum.2015.157
36. Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:12885-90. doi: 10.1073/pnas.0812530106
37. Nowak EC, Weaver CT, Turner H, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med*. 2009;206:1653-60. doi: 10.1084/jem.20090246
38. Bober LA, Rojas Triana A, Jackson JV, et al. Regulatory effects of interleukin-4 and interleukin-10 on human neutrophil function ex vivo and on neutrophil influx in a rat model of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2660-7. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2660::AID-ANRS>3.0.CO;2-4
39. Smallie T, Ricchetti G, Horwood NJ, et al. IL-10 inhibits transcription elongation of the human TNF gene in primary macrophages. *J Exp Med*. 2010;207:2081-8. doi: 10.1084/jem.20100414
40. Van Roon J, Wijngaarden S, Lafeber F, et al. Interleukin 10 treatment of patients with rheumatoid arthritis enhances Fc gamma receptor expression on monocytes and responsiveness to immune complex stimulation. *J Rheumatol*. 2003;30:648-51.
41. Wong CK, Chen DP, Tam LS, et al. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R129. doi: 10.1186/ar3067
42. Scherer HU, Huizinga TWJ, KrBnke G, et al. The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar;14(3):157-69. doi: 10.1038/nrrheum.201
43. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):220-9. doi: 10.1002/eji.201646787
44. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
45. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1507-16. doi: 10.1002/art.30314
46. Ducreux O, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2014;66(1):15-23. doi: 10.1002/art.38202
47. Gutierrez-Roelens I, Galant C, Theate I, et al. Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1246-54. doi: 10.1002/art.30292
48. Новиков АА, Александрова ЕН, Попкова ТВ и др. Роль мультиплексного анализа цитокинов в оценке эффективности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):51-7 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Popkova TV, et al. Role of multiplex cytokine analysis in the evaluation of the efficacy of rituximab during treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):51-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1461
49. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;(3):48-52 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Immunological predictors of the effect of anti-B-cell therapy for rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014;(3):48-52 (In Russ.)].

Адаптация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS (ASAS Health Index)

Гайдукова И.З.¹, Акулова А.И.², Ребров А.П.², Бочкова А.Г.³, Старцев С.Я.⁴, Эрдес Ш.⁵, Гайдукова Е.К.⁶, Поддубный Д.А.⁷

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ³Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁴Институт математики с вычислительным центром Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии», Москва, Россия; ⁶ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия; ⁷Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology, Campus Benjamin Franklin, Charite – Universitätsmedizin, Berlin, Germany

¹191015, СанктПетербург, ул. Кирочная, 41; ²410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ³140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ⁴450077, Уфа, ул. Чернышевского, 112; ⁵115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶197101, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, 49; ⁷Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ³Medical center «Agat», Yegoryevsk, Russia; ⁴Institute of mathematics with computing center of Ufa Federal Research Center of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁶Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint-Petersburg, Russia; ⁷Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology, Campus Benjamin Franklin, Charite – Universitätsmedizin, Berlin, Germany

⁴1, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015; ²112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012; ⁵50, Ryazanskaya St., Yegoryevsk, Moscow region 140300; ⁶112, Chernyshevskogo St., Ufa 450077; ⁷34A,

Индекс здоровья ASAS (ASAS Health Index – ASAS HI) – это разработанный на основе международной системы ICF (the International Classification of Functioning, Disability and Health) комплексный инструмент количественной оценки здоровья пациентов со спондилоартритами (SpA), включая анкилозирующий спондилит (AC). ASAS HI представляет собой опросник, содержащий 17 вопросов, каждый из которых связан со специфическим пулом ICF (боль, эмоции, сон, половая функция, способность к передвижению, самообслуживание и общение). ASAS HI дополнительно включает 9 вопросов (ASAS EF Item Set), позволяющих оценить влияние средовых факторов на здоровье пациента со SpA.

Цель – русскоязычный перевод и адаптация ASAS HI (включая ASAS EF Item Set).

Материал и методы. Перевод ASAS HI и ASAS EF Item Set с английского на русский язык и его адаптация были выполнены в пять этапов: этап прямого перевода; этап синтеза переводов и формирования русскоязычной версии; этап обратного перевода с русского на английский язык; этап сравнения исходного англоязычного опросника с результатом обратного перевода и формирование окончательной русскоязычной версии; полевой тест.

Результаты и обсуждение. Тремя исследователями выполнен независимый перевод ASAS HI (включая ASAS EF Item Set), после чего четвертым исследователем был создан и согласован единый русскоязычный вариант опросника. Затем двумя добровольцами, для которых английский является основным языком, был выполнен обратный перевод ASAS HI с русского на английский язык (обратный перевод). Независимый исследователь сравнил исходную и полученную при обратном переводе англоязычные версии ASAS HI, после чего тремя переводчиками выполнена совместная коррекция текста трех вопросов, различавшихся в англоязычных версиях. Полученная вторая русскоязычная версия ASAS HI (включая ASAS EF Item Set) была протестирована 10 пациентами со SpA [анкилозирующий спондилит (AC) – 60%; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-аксSpA) – 40%, мужчины – 60%; средний возраст – 32±12 лет; продолжительность симптомов – 7,5±2,2 года; индекс BASDAI – 3,39±3,04; ASAS HI – 6,96±3,35, среднее время заполнения опросника – 2,2±1,18 мин]. Пациенты оценили русскую версию опросника как понятную, легкую для заполнения и всесторонне характеризующую проблемы здоровья при SpA. Результаты тестирования русскоязычных пациентов сопоставимы с результатами, полученными при тестировании 206 пациентов со SpA из 19 неанглоязычных и 4 англоязычных стран (AC – 65%; мужчины – 59,7%; средний возраст – 42,4±13,9 года; продолжительность симптомов – 11,2±11,0 года; BASDAI – 3,8±2,3; ASAS HI – 7,1±4,4; время заполнения – 2,6±1,6 мин).

Заключение. В ходе исследования выполнены перевод и адаптация русскоязычной версии ASAS HI, являющегося инструментом комплексной оценки здоровья и функций пациентов со SpA, включая AC.

Ключевые слова: индекс здоровья ASAS; спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; качество жизни; здоровье пациентов.

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Ребров АП и др. Адаптация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS (ASAS Health Index). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):56–61.

ADAPTATION OF THE RUSSIAN VERSION OF THE ASAS HEALTH INDEX

Gaidukova I.Z.¹, Akulova A.I.², Rebrov A.P.², Bochkova A.G.³, Startsev S.Ya.⁴, Erdes Sh.⁵, Gaidukova E.K.⁶, Poddubny D.A.⁷

ASAS health index (ASAS HI) is a comprehensive tool developed on the basis of the international system of ICF (the International Classification of Functioning, Disability and Health) to quantify the health of patients with spondyloarthritis (SPA), including ankylosing spondylitis (AS). ASAS HI is a questionnaire containing 17 questions, each related to a specific ICF pool (pain, emotions, sleep, sexual function, mobility, self-care and communication). ASAS HI additionally includes 9 questions (ASAS EF Item Set) to assess the impact of environmental factors on the health of the patient with SPA.

The aim is a Russian translation and adaptation of the ASAS HI (including ASAS EF Item Set).

Material and methods. Translation of ASAS HI and ASAS EF Item Set from English into Russian and its adaptation were carried out in five stages: the stage of direct translation; the stage of synthesis of translations and formation of the Russian version; the stage of reverse translation from Russian into English; the stage of comparison of the original English-language questionnaire with the result of reverse translation and the formation of the final Russian-language version; field test.

Results and discussion. Three researchers performed an independent translation of ASAS HI (including ASAS EF Item Set), after which the fourth researcher created and agreed on a single Russian version of the questionnaire. Then two volunteers, for whom English is the main language, performed a reverse translation of ASAS HI from Russian into English (reverse translation). An independent researcher has compared the original and the resulting reverse translated English version of the ASAS HI, and then the three translators performed the joint correction of the text of the three questions, differing in English-language versions. The obtained second Russian-language version of ASAS HI (including ASAS EF Item Set) was tested by 10 patients with SPA: AS – 60%; non-radiological axial spondylitis (NR axSPA) – 40%, men – 60%; mean age – 32±12 years; duration of symptoms – 7.5±2.2 years; BASDAI index – 3.39±3.04; ASAS HI – 6.96±3.35. The average time to fill the questionnaire – 2.2±1.18 min. Patients rated the Russian version of the questionnaire as clear, easy to fill in and comprehensively characterizing

Kashirskoye Shosse, Moscow
115522; *49, Kronverksky
Avenue, St. Petersburg 197101;
*30, Hindenburgdamm, Berlin,
Germany 12203

Контакты: Инна Зурабиевна
Гайдукова; ubp1976@list.ru

Contacts: Inna Gaidukova;
ubp1976@list.ru

Поступила 29.08.18

health problems related to SPA. The results of testing Russian-speaking patients are comparable with the results obtained in testing 206 patients with SPA from 19 non-English-speaking and 4 English-speaking countries (AS – 65%; men – 59.7%; mean age – 42.4±13.9 years; duration of symptoms – 11.2±11.0 years; BASDAI – 3.8±2.3; ASAS HI – 7.1±4.4; filling time – 2.6±1.6 min).

Conclusion. During the study translation and adaptation of the Russian version of ASAS HI, which is a tool for comprehensive assessment of health and function of patients with SPA, including AS were performed.

Keywords: ASAS health index; spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; quality of life; patients' health.

For reference: Gaidukova IZ, Akulova AI, Rebrov AP, et al. Adaptation of the Russian version of the ASAS health index. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):56-61 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-56-61

Спондилоартриты (СПА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов неуточненной этиологии, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. СПА дебютируют в молодом трудоспособном возрасте, склонны к непрерывно прогрессирующему течению с нарастающим поражением опорно-двигательного аппарата и ряда других систем (органа зрения, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной систем), сопровождаются хронической болью. При неблагоприятном течении болезни возможно формирование необратимых изменений опорно-двигательного аппарата и тяжелой функциональной недостаточности жизненно важных органов и систем (хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность и др.). В 2010 г. Международное сообщество по изучению спондилоартритов (the Assessment for Spondyloarthritis International Society – ASAS) и Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism – EULAR) определили целью лечения СПА максимально долгое сохранение качества жизни (КЖ) пациента путем достижения контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранения/нормализации его функциональной активности и социальной адаптации [2, 3].

Существует большое число индексов, оценивающих отдельные составляющие активности и функционального статуса больных СПА. Рекомендованный ASAS набор инструментов позволяет оценивать различные проявления СПА, включая боли в позвоночнике, функциональные нарушения, симптоматику периферического артрита и энтезита [4–8]. Большое значение придается КЖ пациентов, для определения которого разработаны различные индексы [9]. Указанные инструменты оценки в комплексе позволяют определить активность заболевания, функциональный статус, степень повреждения опорно-двигательного аппарата, эмоциональный статус пациентов, работоспособность. Вместе с тем суммарное влияние болезни на пациента, его жизнь и социальную адаптацию остается неизвестным.

Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (the International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF) является моделью, позволяющей систематически классифицировать и описывать функционирование, ограничение жизнедеятельности и здоровье человека. На основе категорий ICF был создан пул позиций, содержащий различные элементы, которые описывают типичный спектр проблем, связанных с функционированием па-

циентов со СПА. Значимость и демонстративность пула элементов были проверены и проанализированы с помощью Раш-анализа (Rash-analysis) [10], а наиболее значимые элементы были включены в два окончательных опросника – индекс здоровья ASAS Health Index (ASAS HI) и набор элементов средовых факторов ASAS Environmental Factor Item Set (ASAS Item Set) [11]. ASAS HI – это комплексный инструмент количественной оценки здоровья пациентов со СПА, включая анкилозирующий спондилит (АС). Он содержит 17 вопросов, каждый из которых связан со специфическим пулом ICF (боль, эмоции, сон, половая функция, способность к передвижению, самообслуживание и общение). Индекс позволяет оценить 17 категорий здоровья, для которых путем работы с существующими индексами и результатами тестирований 1734 пациентов и их врачей из 7 англоговорящих стран были выбраны наиболее значимые для больных СПА вопросы. В соответствии с биопсихологической моделью здоровья ASAS HI в дополнение к 17 вопросам индекса включает многомерную оценку средовых факторов EF Item Set, влияющих на здоровье пациента [12–16].

Целью настоящей работы являлись перевод и русскоязычная адаптация ASAS HI и ASAS EF Item Set.

Материал и методы

В качестве исходного опросника, послужившего основой для перевода, применяли валидированный для больных СПА вариант ASAS HI [12–18], состоящий из 17 вопросов, на каждый из которых пациент отвечает «Я согласен/согласна» или «Я не согласен/не согласна». В некоторых вопросах предусмотрен третий вариант ответа: «Я не хочу отвечать на данный вопрос» для вопроса о сексуальной функции и «Я не вожу машину» на вопрос о вождении автомобиля. Подсчет осуществляется простым суммированием положительных ответов на вопросы. Допускается отсутствие ответа не более чем на три вопроса, тогда индекс рассчитывается по формуле:

$$ASAS\ HI = \frac{\text{Число положительных ответов} \cdot 17}{(17 - \text{число пропущенных пунктов})}$$

Если пропущено более трех вопросов, индекс не подсчитывается и оценке не подлежит.

Расчет дополнительного влияния средовых факторов (ASAS EF Item Set) производится путем сложения положительных ответов на 9 вопросов ASAS EF Item Set, оценивающих взаимоотношения с близкими, мироощущение, медицинскую помощь [12–16].

Русскоязычная адаптация ASAS HI и ASAS EF Item Set проводилась в 5 этапов: этап прямого перевода; этап синтеза переводов и формирования русскоязычной версии; этап обратного перевода с русского на английский

язык; этап сравнения исходного англоязычного опросника с результатом обратного перевода с формированием окончательной русскоязычной версии; полевой тест [17].

Для участия в полевом тесте в исследование были включены 10 пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2014–2015 гг. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, соответствие клинической картины заболевания критериям ASAS для аксиального СпА [18], включая пациентов, имеющих АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [19], подписание формы информированного согласия. В ходе полевого теста для каждого пациента подсчитывали ASAS HI и ASAS EF Item Set, Батский индекс активности аксиального СпА (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI) [4], а также фиксировали время, потраченное на заполнение опросника, в минутах.

Помимо заполнения основной части опросника пациенты отвечали на дополнительные вопросы (да/нет), позволяющие оценить качество и удобство применения адаптированных индексов. Пациент имел возможность пояснить каждый из ответов на дополнительные вопросы. Суммарно каждый пациент отвечал на 8 дополнительных вопросов:

1. Является ли опросник простым для понимания?
2. Сложен ли опросник для понимания?
3. Является ли опросник простым в заполнении?
4. Охватывает ли опросник основные проблемы здоровья и функционирования больных СпА?
5. Пропущены ли какие-либо важные вопросы, касающиеся здоровья и функционирования больных СпА?
6. Содержит ли опросник недопустимые с культурной точки зрения вопросы?
7. Соответствуют ли проблемы, включенные в опросник, Вашим проблемам?
8. Понятны ли инструкции к заполнению опросника?

Полученные в ходе полевого теста результаты сравнивали с результатами аналогичного тестирования 206 пациентов из 19 неанглоязычных и 4 англоязычных стран, предоставленных ASAS HI group после подписания письменного разрешения.

Статистическую обработку осуществляли с применением Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), GraphPadPrizm6. Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро–Уилка. Описание признаков, имеющих нормаль-

ное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали t-тест для независимых группировок. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий χ^2 (точный критерий Фишера). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Тремя исследователями (И.Г., Д.П., С.С.) выполнен независимый перевод ASAS HI, после чего четвертым исследователем (А.Б.) был создан и согласован единый русскоязычный вариант опросника. Затем двумя добровольцами, для которых английский является основным языком, был выполнен обратный перевод ASAS HI с русского на английский язык. На следующем этапе сравнили исходную и полученную при обратном переводе англоязычные версии ASAS HI, после чего тремя переводчиками (А.Б., И.Г., Д.П.) совместно выполнена коррекция текста трех вопросов, различавшихся в исходной и синтезированной англоязычных версиях. По результатам обсуждения синтезирована вторая версия опросников (приложения 1 и 2). Полученная вторая русскоязычная версия ASAS HI была протестирована в ходе полевого теста 10 пациентами со СпА, соответствующими критериям ASAS для аксиальных или периферических СпА. Результаты тестирования русскоговорящих пациентов сравнили с результатами аналогичного тестирования нерусскоговорящих больных со СпА. Основные результаты тестирования русскоговорящих пациентов сопоставимы с суммарными результатами оценки активности и ASAS HI, полученными при аналогичном тестировании 206 пациентов из 19 неанглоязычных и 4 англоязычных стран [15, 17] (см. таблицу).

Пациенты оценили русскую версию опросника как понятную, легкую для заполнения и всесторонне характеризующую проблемы здоровья при аксиальном СпА (10 положительных ответов на 1, 3, 4, 7, 8-й дополнительные вопросы и 10 отрицательных ответов на 2-й и 6-й дополнительные вопросы). Один пациент отметил, что не все вопросы включены в опросник ASAS HI (дополнительный вопрос 5), и высказал пожелание разработать вопрос, оценивающий влияние на здоровье снижения зрения при увеитах, остальные 9 пациентов отрицательно ответили на 5-й дополнительный вопрос [17].

Таким образом, опросник ASAS HI был успешно переведен и адаптирован к применению на русском языке. Окончательная русскоязычная версия приведена в приложении 1 и доступна на официальном сайте ASAS (<https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asas-health-index/>).

Клиническая характеристика пациентов и некоторые результаты международной и русскоязычной адаптации индекса здоровья ASAS (ASAS HI) у пациентов со СпА

Показатель	Международная адаптация	Русскоязычная адаптация	p
Число пациентов, n	206	10	–
Мужчины, n (%)	123 (59,7)	6 (60)	0,28
Пациенты с АС, n (%)	134 (65)	6 (60)	0,74
Возраст, годы, $M \pm SD$	42,4 \pm 13,9	32,8 \pm 12	0,03
Длительность симптомов СпА, годы, $M \pm SD$	11,2 \pm 11,0	7,5 \pm 2,27	0,29
BASDAI (0–10), $M \pm SD$	3,8 \pm 2,3	3,39 \pm 3,04	0,58
ASAS HI (0–17), $M \pm SD$	7,1 \pm 4,4	6,96 \pm 3,35	0,92
Время заполнения, мин	2,6 \pm 1,6	2,2 \pm 1,18	0,43

Обсуждение

ASAS HI представляется важным инструментом комплексной оценки состояния здоровья пациентов со СПА, позволяющим оценить влияние этих заболеваний на разные аспекты жизни пациента в их совокупности. Вместе с тем применение разных переводов одного и того же опросника может препятствовать однотипному его пониманию и сделать несопоставимыми результаты разных исследований. В связи с этим перевод, языковая адаптация и последующая валидация опросника представляются важной задачей клинической медицины.

В ходе настоящего исследования были выполнены русскоязычный перевод и адаптация ASAS HI, который был оценен пациентами как понятный и легкий для заполнения опросник, затрагивающий все аспекты влияния СПА на здоровье, что продемонстрировано в ходе как русскоязычной, так и международной адаптации [14, 15]. Настоящее исследование является важным шагом для внедрения ASAS HI и ASAS EF Item Set в клиническую практику. Однако, прежде чем использование индекса будет широко рекомендовано, необходимо провести валидацию русскоязычной версии опросника.

ASAS HI затрагивает не только симптомы заболевания, но и такие аспекты жизни, как социальная адаптация, эмоциональный фон пациента, отражая, таким образом, полную картину субъективного восприятия пациентом заболевания. Дополнительное влияние внешней среды оценивается с помощью ASAS EF Item Set.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадочкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
3. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
4. 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;21(12):2286-91.
5. Поддубный ДА, Ребров АП, Морова ОЛ. Валидация шкал оценки активности заболевания и функционального состояния при болезни Бехтерева. Клиническая медицина. 2007;85(4):40-5 [Poddubnyi DA, Rebrov AP, Morova OL. Russian versions of disease activity and functional condition evaluation scale in patients with Bekhterev's disease. *Clinicheskaya Medicina = Klin Med (Mosk)*. 2007;85(4):40-5 (In Russ.)].
6. Lukas C, Lendewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patient with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
7. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2281-5.
8. Dougados M, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. ASAS recommendations for variables to be collected in clinical trials/epidemiological studies of spondyloarthritis [letter]. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1103-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201038
9. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Олма-Пресс; 2002. 300 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. Saint Petersburg: Olma-Press; 2002. 300 p. (In Russ.)].
10. Kiltz U, van der Heijde D, Cieza A, et al. Developing and validating an index for measuring health in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2011;50:894-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq315
11. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):830-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203967
12. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Braun J. The ASAS Health Index (ASAS HI) – a new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):105-8.
13. Kiltz U, Winter J, Schirmer M, et al. German translation and cross-cultural adaptation of the ASAS health index: An ICF-based instrument for documentation of functional ability in patients with ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol*. 2016;75(10):993-8. doi: 10.1007/s00393-016-0218-8
14. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):830-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203967
15. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measuring impairments of functioning and health in patients with axial spondyloarthritis by using the ASAS Health Index and the Environmental Item Set: translation and cross-cultural adaptation into 15 languages. *RMD Open*. 2016;2:e000311. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000311
16. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212076

Тот факт, что ASAS HI основан на системе ICF и всесторонне характеризует состояние здоровья пациента со СПА, является серьезной предпосылкой к тому, что после выполнения валидации индекс можно будет использовать в качестве одного из важных методов оценки статуса больного при СПА.

Заключение

В ходе исследования выполнены перевод и адаптация русскоязычной версии ASAS HI, являющегося инструментом комплексной оценки здоровья и функции пациентов с аксиальным СПА, включая АС.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Charles Ragland и Violetta Ragland за выполнение обратного перевода тестируемых вопросников.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансовых и других взаимоотношениях

Русскоязычная валидация и адаптация выполняются в рамках проекта Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS) – ASAS Health Index – translation and cross-sectional adaptation. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

17. Гайдукова ИЗ, Бочкова АГ, Старцев СЯ и др. Русскоязычная адаптация индекса здоровья ASAS (ASAS HEALTH INDEX). В кн.: Материалы конференции «Дни ревматологии». Санкт-Петербург; 2014. С. 53-4 [Gaydukova IZ, Bochkova AG, Starcev SYa, et al. Russian-language adaptation of the ASAS health index. In: *Materialy konferentsii «Dni revmatologii»* [Materials of the conference «Days of Rheumatology»]. Saint Petersburg; 2014. P. 53-4 (In Russ.)].
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
19. 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 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401

Приложение 1

Индекс здоровья ASAS [12-16]

Пожалуйста, в каждом из представленных ниже утверждений отметьте тот пункт, который наиболее точно отражает Ваше состояние в настоящий момент с учетом влияния на Вас ревматического заболевания (под «ревматическим заболеванием» подразумеваются все спондилоартриты, включая анкилозирующий спондилит).

1. Боль иногда нарушает мою повседневную деятельность.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

2. Мне трудно долго стоять.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

3. Я испытываю затруднения при беге.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

4. Я испытываю затруднения при пользовании туалетом.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

5. Я часто чувствую себя обессиленным / обессиленной.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

6. Я часто не хочу участвовать в действиях, связанных с физическими усилиями.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна.

7. Я потерял / потеряла интерес к сексу.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна
 Я не хочу отвечать на этот вопрос

8. Мне трудно управлять педалями моей машины.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна
 Я не вожу машину

9. Мне трудно вступить в контакт с людьми.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

10. Я не могу ходить на улице по ровной дороге.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

11. Мне трудно сосредоточиться.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

12. Из-за нарушений подвижности я ограничен / ограничена в возможности путешествовать.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

13. Я часто расстраиваюсь.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

14. Мне трудно мыть голову.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

15. Мое финансовое положение изменилось из-за моего ревматического заболевания.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

16. Я плохо сплю ночью.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

17. Я не могу преодолеть свои трудности.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

Спасибо Вам за Ваши ответы!

Средовые факторы, относящиеся к индексу здоровья ASAS [12–16]

Пожалуйста, в каждом из представленных ниже утверждений отметьте тот пункт, который наиболее точно отражает Ваше состояние в настоящий момент с учетом влияния на Вас ревматического заболевания (под «ревматическим заболеванием» подразумеваются все спондилоартриты, включая анкилозирующий спондилит).

1. Из-за моего ревматического заболевания членам моей семьи приходится выполнять больше работы по дому.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

2. Мне не нравится, как мои друзья ведут себя в моем присутствии.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

3. Я не рассчитываю на помощь родственников в решении моих проблем.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

4. Я изменил / изменила условия, в которых живу/работаю.

- Согласен / согласна
 Не согласен / не согласна

5. Мне трудно убедить медицинских работников в наличии у меня обострения заболевания.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

6. Лечение моего ревматического заболевания занимает много времени.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

7. Мои друзья ожидают от меня слишком многого.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

8. Дома никто не обращает на меня особого внимания.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

9. Мои друзья понимают меня.

- Я согласен / согласна
 Я не согласен / не согласна

Спасибо Вам за Ваши ответы!

Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА)

Гусева И.А.¹, Крылов М.Ю.¹, Демидова Н.В.¹, Авдеева А.С.¹, Смирнов А.В.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Лучихина Е.Л.², Каратеев Д.Е.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;
³119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;
³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Schepkin St., Moscow 129110; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Ирина Анатольевна Гусева; irrgus@yandex.ru

Contacts: Irina Guseva; irrgus@yandex.ru

Поступила 19.04.18

Цель исследования – изучение ассоциативной связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* (Signal Transducer and Activator of Transcription 4, семейство молекул сигнальной трансдукции и активации транскрипции 4) с очень ранним ревматоидным артритом (РА) у российских пациентов, а также исследование взаимосвязи «фенотип – генотип», в частности, связи позитивности по антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), их концентрации, наличия эрозивного поражения суставов при включении в исследование пациентов с полиморфизмом гена *STAT4*.

Материал и методы. Исследование проведено в рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование Метотрекса и биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Включены 85 пациентов с очень ранним РА с длительностью симптомов не более 6 мес, не получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Результаты и обсуждение. При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* показано, что частоты генотипов G/G, G/T и T/T различаются на уровне выраженной тенденции к статистической значимости между больными РА и контрольной группой ($p=0,05$). Частота минорного аллеля T при РА статистически достоверно превышает таковую в группе контроля, и данный аллель ассоциирован с предрасположенностью к развитию РА [отношение шансов (ОШ) 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,8; $p=0,03$]. При исследовании взаимосвязи «генотип – фенотип» полиморфизм гена *STAT4* коррелировал с эрозивным поражением суставов ($r^2=0,289$; $p=0,008$). У носителей гомозиготного генотипа TT количество эрозий при включении в исследование было достоверно выше по сравнению с носителями генотипов GG/GT (медиана 5,50 [0,754; 7,5] и 0,00 [0,00; 2,00] соответственно; $p=0,003$). Риск развития эрозий также связан с полиморфизмом гена *STAT4* (ОШ 8,6; 95% ДИ 1,0–204,9; $p=0,03$). Было выявлено различие в количественном содержании АЦЦП в зависимости от полиморфизма гена *STAT4*: у носителей хотя бы одного минорного аллеля T (G/T+T/T) концентрация АЦЦП статистически значимо превышала таковую у носителей гомозиготного генотипа GG: $248,97 \pm 151,00$ и $179,51 \pm 147,01$ Ед/мл соответственно; $p=0,048$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что у российских пациентов с очень ранним РА полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* ассоциирован как с предрасположенностью к заболеванию, так и с прогностически неблагоприятными проявлениями (фенотипами) заболевания, а именно – развитием эрозий на ранних сроках болезни и повышением уровня АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ген *STAT4*; однонуклеотидный полиморфизм; деструктивное поражение суставов; антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

Для ссылки: Гусева ИА, Крылов МЮ, Демидова НВ и др. Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):62–65.

THE RS7574865 POLYMORPHISM OF THE *STAT4* GENE AND RISK OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT (THE REMARKA STUDY)

Guseva I.A.¹, Krylov M.Yu.¹, Demidova N.V.¹, Avdeeva A.S.¹, Smirnov A.V.¹, Samarkina E.Yu.¹, Luchina E.L.², Karateev D.E.², Nasonov E.L.^{1,3}

The aim of the study was investigation of association of the rs7574865 polymorphism of *STAT4* gene (Signal Transducer and Activator of Transcription 4, a family of signal transduction and transcription activation molecules 4) with very early rheumatoid arthritis (RA) in Russian patients, and the study of the relationship of "phenotype – genotype", particularly of positivity for antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP), their concentration, the presence of erosive joint damage at inclusion in patients the study with the *STAT4* gene polymorphism.

Material and methods. The study was conducted in the framework of the program REMARKA (Russian study of Methotrexate and biological drugs in Early active Arthritis). 85 patients with very early RA with a duration of symptoms no more than 6 months, not receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and biologicals were included.

Results and discussion. The analysis of the distribution of genotypes and alleles of *STAT4* rs7574865 polymorphism showed that the frequencies of g/G, G/T and T/T genotypes differ at the level of the prominent tendency to statistical significance between patients with RA and the control group ($p=0.05$). The frequency of minor allele T in RA is significantly higher than that in the control group, and this allele is associated with a predisposition to RA [odds ratio (OR) 1.7; 95% confidence interval (CI) 1.1–2.8; $p=0.03$]. In the study of the "genotype – phenotype" relationship, *STAT4* gene polymorphism correlated with erosive joint damage ($r^2=0.289$; $p=0.008$). In carriers of the homozygous genotype TT, the number of erosions at inclusion in the study was significantly higher compared with carriers of genotypes GG/GT (median 5.50 [0.754; 7.5] and 0.00 [0.00; 2.00], respectively; $p=0.003$). The risk of erosion is also associated with the polymorphism of the *STAT4* gene (OR 8.6; 95% CI 1.0–204.9; $p=0.03$). A difference of the ACCP level depending on *STAT4* gene polymorphism was revealed: carriers of at least one minor allele T (G/T+T/T) had significantly higher concentration of ACCP than that in carriers of homozygous GG genotype: 248.97 ± 151.00 and 179.51 ± 147.01 U/ml, respectively; $p=0.048$).

Conclusion. The study showed that in Russian patients with very early RA, the *STAT4* gene rs7574865 polymorphism is associated with both predisposition to the disease and prognostically unfavorable manifestations (phenotypes) of the disease, namely, with the development of erosion in the early stages of the disease and an increase of the ACCP level.

Keywords: rheumatoid arthritis; *STAT4* gene; single nucleotide polymorphism; destructive joint damage; antibodies to cyclic citrullinated peptides.

For reference: Guseva IA, Krylov MYu, Demidova NV, et al. The rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene and risk of early rheumatoid arthritis development (the REMARKA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):62-65 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-62-65

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся деструктивным поражением суставов, в патогенезе которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1]. В то же время РА — мультифакториальное, полигенное заболевание, детерминированное генетическими факторами и факторами внешней среды. За последнее десятилетие было обнаружено большое число генов, ассоциированных с РА, хотя наибольший вклад в генетическую составляющую принадлежит гену *HLA-DRB1* [2]. В 2006 г. С. Атос и соавт. [3] выявили на материале семейного РА феномен сцепления РА с регионами на хромосомах 11p12 и 2q33. В 2007 г. E. Remmers и соавт. [4] с использованием тонкого картирования региона 2q33 открыли ассоциацию полиморфизма rs7574865 (G>T) гена *STAT4* с РА и системной красной волчанкой в исследовании «случай-контроль». Проведенный позднее метаанализ показал, что ассоциативная связь гена *STAT4* выявлена во многих этнических группах (больные РА европейского, азиатского и африканского происхождения), причем как в позитивных, так и в негативных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) подгруппах [5].

РА — гетерогенное заболевание; это проявляется развитием у пациентов различных клинико-иммунологических и рентгенологических фенотипов с разным прогнозом течения заболевания. Наиболее изученными и информативными прогностическими факторами являются повышение уровня АЦЦП и наличие эрозий при включении пациентов в исследование. В то же время различные гены предрасположенности к развитию РА могут быть также ассоциированы с различными фенотипическими проявлениями РА и/или ответом и неблагоприятными реакциями на проводимую терапию. Несомненно, важным направлением молекулярно-генетических исследований является поиск новых генетических биомаркеров, которые не только ассоциированы с РА, но и позволяют выявлять пациентов с вышеназванными прогностическими лабораторными и рентгенологическими показателями на ранней стадии заболевания для назначения адекватной терапии. Ранее нами были выявлены генетические полиморфизмы некоторых генов, ассоциированных с предрасположенностью к РА в целом, а также стратифицированных по наличию АЦЦП [6, 7].

Целью нашего исследования явилось изучение ассоциативной связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с риском развития РА у российских пациентов. Кроме того, мы провели корреляционный анализ связи «фенотип — генотип» для исследования возможной связи полиморфизма гена *STAT4* со специфическими для РА клиническими фенотипами, которые характеризуются наличием или отсутствием АЦЦП, их концентрацией, а также наличием эрозивного поражения суставов при включении пациентов в исследование.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите). Включены 85 пациентов с очень ранним РА с длительностью симптомов ≤6 мес. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Необходимыми условиями для включения пациентов в исследование были: высокая активность заболевания [SDAI ≥11, число припухших суставов (ЧПС) ≥3, СОЭ по Вестергрену ≥28 мм/ч или уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥10 мг/л]; наличие прогностически неблагоприятных факторов [АЦЦП, IgM ревматоидного фактора (РФ), эрозий по данным рентгенографии, высокое значение индекса HAQ], отсутствие терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) к моменту включения пациентов в исследование. Степень деструктивного поражения суставов оценивалась в момент включения в исследование.

Контролем для молекулярно-генетических исследований служили 103 здоровых донора крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Генотипирование полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПФ «ДНК-Технология», Россия). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы — изготовителя наборов. При проверке работоспособности созданных тест-систем в качестве референсного метода определения генотипа образцов использовали автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM®310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Определение концентрации АЦЦП проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Limited (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя, верхняя граница нормы — 5 Ед/мл. Больные с уровнем АЦЦП >5 Ед/мл были отнесены в группу АЦЦП-позитивных, ≤5 Ед/мл — в группу АЦЦП-негативных лиц. Также АЦЦП определяли электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411), верхняя граница нормы — 17 ЕД/мл.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, письменное информированное согласие получено от всех пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием версии 17.0 статистической программы SPSS и версии 7 программы Epi Info. Для количественных непрерывных с нормальным распределением были подсчитаны средние величины (means – М) и среднеквадратичные отклонения (standard deviations – SD). При асимметричном распределении вариабельности были представлены как медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Различия в распределении генотипов между группами оценивали по величине критерия независимости χ^2 . Для оценки меры риска развития болезни вычисляли показатель отношения шансов (ОШ) с подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Демографические, клинико-иммунологические и рентгенологические показатели больных РА представлены в табл. 1.

Ассоциативный анализ «случай-контроль». В табл. 2 представлено распределение генотипов и аллелей у больных РА и в контрольной группе.

Как видно из табл. 2, распределение генотипов G/G, G/T и T/T различается на уровне выраженной тенденции к статистической значимости между больными РА и контрольной группой (p=0,05). Частота минорного аллеля Т

при РА достоверно превышает таковую в группе контроля, и данный аллель ассоциирован с предрасположенностью к развитию РА (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,8; p=0,03).

Корреляционный анализ «фенотип – генотип». Был проведен предварительный корреляционный анализ взаимосвязи генотипов/аллелей гена *STAT4* с перечисленными в табл. 1 клиническими параметрами. Из всех клинических показателей полиморфизм гена *STAT4* коррелировал только с эрозивным поражением суставов ($r^2=0,289$; p=0,008). У носителей гомозиготного генотипа ТТ количество эрозий при включении пациентов в исследование было достоверно выше по сравнению с носителями генотипов G/G/GT (5,50 [0,754; 7,5] и 0,00 [0,00; 2,00] соответственно; p=0,003). Риск развития эрозий уже на очень ранней стадии заболевания также связан с полиморфизмом гена *STAT4* (ОШ 8,6; 95% ДИ 1,0–204,9; p=0,03).

Было выявлено различие в количественном содержании АЦЦП в зависимости от полиморфизма гена *STAT4*: у носителей хотя бы одного минорного аллеля Т (G/T+ТТ) концентрация АЦЦП статистически значимо превышала таковую у носителей гомозиготного генотипа G/G (248,97±151,00 и 179,51±147,01 Ед/мл соответственно; p=0,048).

Обсуждение

В настоящем исследовании в выборке российских больных с очень ранним РА была воспроизведена (реплицирована) ассоциативная взаимосвязь заболевания с полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4*.

Дендритные клетки и Т-лимфоциты секретируют различные цитокины. Ряд цитокинов опосредуют свою биологическую активность через путь Янус-киназа – молекул сигнальной трансдукции и активаторов факторов транскрипции (Janus kinase – signal transducer and activator of transcription factors – JAK-STAT). Важность этого пути в патогенезе РА подтверждает тот факт, что разработан новый класс низкомолекулярных лекарственных препаратов, направленный на ингибицию тирозинкиназы ТУК2, одного из членов семейства JAK. Первым представителем данного класса является тофацитиниб, эффективность которого показана в ряде клинических исследований [8].

Молекулы STATs повсеместно экспрессированны в организме человека, за исключением *STAT4*, экспрессия которого ограничена яичками, лимфоидной и миелоидной тканью [9]. *STAT4* – один из членов семейства молекул STAT, которые локализуются в цитоплазме, фосфорилируются мембраносвязанными рецепторами цитокинов, димеризуются и транслоцируются в ядро, где дифференцированно регулируют генную экспрессию [10]. В недавнем исследовании было обнаружено, что минорный аллель Т-полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* статистически значимо ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии мРНК, белка *STAT4*, а также интерлейкина 6 (ИЛ6) по сравнению с аллелем G у больных ранним артритом [11]. Так как *STAT4* вовлечен в сигнальные пути ИЛ12, ИЛ23, интерферона γ , авторы предположили, что пациенты с минорным аллелем Т могут иметь более высокий уровень продукции Th1–Th17-цитокинов [9, 12]. В исследовании *in vitro* показано, что *STAT4* может рассматриваться как важный участник перехода Т-хелперов в провоспалительные клетки типа Th1и Th17, которые играют значительную роль в патогенезе РА [13].

Таблица 1 Характеристики больных (n=85)

Показатель	Значение
Пол, женщины/мужчины, n	66/19
Возраст, годы, M±SD	52,0±12,9
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 5,0]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	25,3 [8,4; 52,0]
DAS28, баллы, M±SD	5,7±1,18
SDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,7 [21,1; 41,8]
CDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,0 [19,5; 38,5]
HAQ (баллы), M±SD	1,56±0,72
Число больных с эрозиями, n (%)	35 (41,2)
Число эрозий, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 2,5]
Число сужений суставных щелей, Me [25-й; 75-й перцентили]	65,0 [37,5; 95,0]
Общий счет по Шарпу, Me [25-й; 75-й перцентили]	67,0 [39,0; 97,5]
АЦЦП-позитивность, %	92,9
IgM РФ-позитивность, %	94,1

Таблица 2 Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs7574865 гена *STAT4*, n (%)

Генотипы и аллели	РА (n=85)	Контроль (n=104)	χ^2 и ОШ (95% ДИ)
rs7574865			
G/G	39 (45,9)	65 (63,1)	
G/T	40 (47,1)	34 (33,0)	$\chi^2=5,7$
T/T	6 (7,0)	4 (3,9)	p=0,05
	2n=170	2n=206	
G	118 (69,4)	164 (79,6)	
T	52 (30,6)	42 (20,4)	1,7 (1,1–2,8) p=0,03

В большинстве исследований показано, что ассоциация гена *STAT4* с РА не зависит от статуса по АЦЦП [14]. Мы не смогли стратифицировать нашу выборку больных согласно позитивности или негативности по АЦЦП, поскольку подавляющее большинство наших пациентов были АЦЦП-позитивными, однако мы выявили взаимосвязь генотипов гена *STAT4* и продукции АЦЦП: у носителей хотя бы одного мутантного аллеля Т (G/T и ТТ) концентрация АЦЦП статистически значимо превышала таковую у носителей гомозиготного «дикого» типа. Данное статистически достоверное различие не имеет диагностической и клинической значимости, так как оба значения высоки и превышают трехкратную норму.

Необходимо отметить, что большинство исследований посвящено изучению ассоциативной связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4*, но не изучению взаимосвязи «генотип – фенотип».

Наше исследование является одним из немногих, в котором распределение генотипов гена *STAT4* изучено во взаимосвязи с клинико-инструментальными характеристиками раннего РА.

Мы выявили не очень высокую, но статистически высоко достоверную корреляционную взаимосвязь полиморфизма rs7574865 с эрозивным поражением суставов при включении пациентов в исследование. Действительно, у носителей мутантного гомозиготного генотипа ТТ число эрозий было достоверно выше по сравнению с носителями

генотипов GG/GT. В исследовании M. Ben Hamad и соавт. [15] также обнаружена высоко достоверная взаимосвязь аллеля Т и генотипа ТТ с наличием эрозий.

Мы не выявили взаимосвязь полиморфизма rs7574865 с активностью заболевания и уровнем НАQ, что отличается от данных A. Lamana и соавт. [16].

Заключение

Таким образом, у пациентов с очень ранним РА с высокой воспалительной активностью, не получавших БПВП и ГИБП, мы подтвердили ассоциативную связь полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с РА. Кроме того, мы выявили взаимосвязь данного полиморфизма с неблагоприятным прогностическим фактором, а именно – эрозированием суставов на ранних сроках заболевания и концентрацией АЦЦП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
2. Wellcome Trust Case-Control Consortium. Genome-wide association study of 14000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature*. 2007;447:661-78.
3. Amos CI, Chen WV, Lee A, et al. High-density SNP analysis of 642 Caucasian families with rheumatoid arthritis identifies two new linkage regions on 11p12 and 2q33. *Genes Immun*. 2006;7(4):277-86. doi: 10.1038/sj.gene.6364295
4. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med*. 2007;357(10):977-86. doi: 10.1056/NEJMoa073003
5. Elshazli R, Settin A. Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology*. 2015 220(8):1012-24. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.003
6. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. Молекулярная медицина. 2016;14(1):15-21 [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Molecular genetic characteristics of early rheumatoid arthritis. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2016;14(1):15-21 (In Russ.)].
7. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):21-30 [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):21-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-21-30
8. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
9. Korman BD, Kastner DL, Gregersen PK, Remmers EF. STAT4: genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(5):398-403. doi: 10.1007/s11882-008-0077-8
10. Horvath CM. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals. *Trends Biochem Sci*. 2000;25(10):496-502. doi: 10.1016/S0968-0004(00)01624-8
11. Lamana A, Lopez-Santalla M, Castillo-Gonzalez R, et al. The Minor Allele of rs7574865 in the STAT4 Gene Is Associated with Increased mRNA and Protein Expression. *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142683. doi: 10.1371/journal.pone.0142683
12. Frucht DM, Aringer M, Galon J. STAT4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. *J Immunol*. 2000;164:4659-64. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4659
13. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x
14. Tong G, Zhang X, Tong W, Li Y. Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis. *Hum Immunol*. 2013; 74(5):586-92. doi: 10.1016/j.humimm.2012.11.033
15. Ben Hamad M, Cornelis F, Mbarek H, et al. Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2):269-74.
16. Lamana A, Balsa A, Rueda B, et al. The TT genotype of the STAT4 rs7574865 polymorphism is associated with high disease activity and disability in patients with early arthritis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43661. doi: 10.1371/journal.pone.0043661

Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметин гуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите)

Каратеев А.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Глухова С.И.¹, Баракат А.А.³, Гибадуллина Л.Р.⁴, Агарева Е.А.⁴, Федорова О.С.⁵, Тимофеева Т.С.⁶, Михайлова Г.Р.⁷, Насонова А.Е.⁸

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ³БУЗ «Городская клиническая больница №68» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ⁴БУЗ УР «Республиканский клиническо-диагностический центр», Ижевск, Россия; ⁵КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника №1», Красноярск, Россия; ⁶ГУЗ «Городская поликлиника №11», Саратов, Россия; ⁷ГАЗУ ПК «Городская клиническая больница №3», Пермь, Россия; ⁸ООО «Доктор Редди'с Лабораторис», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³109263, Москва, ул. Шкулева, 4; ⁴426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ⁵660003, Красноярск, ул. Академика Павлова, 4, стр.7; ⁶410010, Саратов, ул. Безымянная, 6; ⁷614025, Пермь, ул. Серпуховская, 11А; ⁸115035, Москва, Овчинниковская набережная, 20, стр.1

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,

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения ревматических заболеваний (РЗ). В ряде случаев целесообразно их длительное применение: НПВП замедляют прогрессирование спондилоартритов, являются важным элементом контроля хронической боли при остеоартрите (ОА) и ревматоидном артрите (РА). Однако следует учитывать риск развития серьезных неблагоприятных реакций (НР). Удачным выбором для длительной терапии может быть амтолметин гуацил (АМГ), при применении которого отмечается низкая частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель исследования — оценить эффект и безопасность длительного применения АМГ при РЗ.

Материал и методы. Проведено открытое наблюдательное исследование, в ходе которого АМГ (Найзилат®) был назначен 442 больным ОА (средний возраст 60,6±10,2 года, женщин 88,7%), 126 пациентам с РА (55,0±14,0 года, женщин 84,2%) и 73 — с анкилозирующим спондилитом (АС, 47,0±12,0 года, женщин 30,0%). Доза АМГ зависела от клинической ситуации и определялась лечащим врачом: от 1800 до 600 мг/сут. Основным критерием эффекта была динамика боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), дополнительными для ОА — боль по WOMAC и HAQ, для РА — DAS28, для АС — BASDAI, BASFI и ASDAS-СРБ. Результат лечения оценивался во время трех последовательных визитов через каждые 3 мес (всего 9 мес наблюдения).

Результаты и обсуждение. На момент завершения наблюдения АМГ продолжали принимать 65,2% больных ОА, 75,3% больных РА и 82,2% больных АС. Причинами прерывания лечения были значительное уменьшение или отсутствие боли (70,3%), решение пациента (26,6%) или НР (3,1%). На фоне терапии в конце наблюдения отмечалось значимое уменьшение интенсивности боли по сравнению с исходной: при ОА медиана боли уменьшалась с 5,6 [4,1; 6,9] до 3,4 [1,7; 5,1], при РА с 5,8 [4,0; 7,5] до 3,4 [2,0; 4,8], при АС с 5,8 [4,2; 7,5] до 3,1 [1,5; 5,0] см ЧРШ, разница достоверна во всех группах (p<0,001). При ОА медиана боли по WOMAC снизилась со 127 [24; 159] до 13,7 [14; 40] (p<0,001), среднее значение HAQ с 0,54±0,44 до 0,34±0,26 (p<0,001). При РА среднее значение DAS28 снизилось с 4,81±1,18 до 4,30±1,24 (p<0,05). Также достоверно снизилось число болезненных и припухших суставов, показатели СОЭ и уровень С-реактивного белка. При АС медиана индекса BASDAI снизилась с 4,5 [1,0; 8,0] до 3,0 [0; 8,0] (p<0,001). Число больных АС с высокой активностью по индексу ASDAS-СРБ (>3,5) снизилось с 76,9 до 25,8% (p<0,001). Индекс BASFI не изменился. Были удовлетворены результатами лечения АМГ 77,9% больных ОА, 77,0% больных РА и 74,5% больных АС.

Переносимость АМГ была хорошей. У 15–25% пациентов отмечалась слабо выраженная диспепсия. НР, ставшие причиной отмены терапии, были отмечены лишь у 6 (0,93%) больных. Развития или ухудшения артериальной гипертензии, а также других кардиоваскулярных осложнений не было отмечено.

Заключение. АМГ является эффективным НПВП с хорошей переносимостью, который целесообразно использовать для длительного лечения РЗ.

Ограничениями являются открытый характер исследования и отсутствие контрольной группы.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; амтолметин гуацил; остеоартрит; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; регистр; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Глухова С.И и др. Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметин гуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):66–74.

EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF LONG-TERM USE OF AMTOLMETIN GUACIL IN RHEUMATIC DISEASES: RESULTS OF A 9-MONTH OBSERVATIONAL AURORA STUDY (AMTOLMETIN GUACIL: ALL-RUSSIAN REGISTER FOR OSTEOARTHRITIS, RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS)

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Glukhova S.I.¹, Barakat A.A.³, Gibadullina R.L.⁴, Ageeva E.A.⁴, Fedorova O.S.⁵, Timofeeva T.S.⁶, Mikhailova G.R.⁷, Nasonova A.E.⁸

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for the treatment of rheumatic diseases (RD). In some cases, their long-term use is advisable: NSAIDs slow the progression of spondylarthritis, are an important ele-

Moscow, Russia; ³City Clinical Hospital №68, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia; ⁴Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia; ⁵Krasnoyarsk Interdistrict Hospital №1, Krasnoyarsk, Russia; ⁶City Hospital №11, Saratov, Russia; ⁷City Clinical Hospital №3, Perm, Russia; ⁸Dr. Reddy's Laboratories, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³4, Shkuleva St., Moscow 109263; ⁴87B, Lenin St., Izhevsk 426009; ⁵4, Build. 7, Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003; ⁶6, Bezmyannaya St., Saratov 410010; ⁷11A, Serpukhovskaya St., Perm 614025; ⁸20 Build. 1, Ovchinnikovskaya embankment, Moscow, 115035

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aeakar@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev;
aeakar@yandex.ru

Поступила 15.12.18

ment in the control of chronic pain in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). However, the risk of serious adverse events (AE) should be considered. A good choice for long-term therapy may be amtolmetin guacil (AMG), which rarely induce gastrointestinal AE.

The aim of the study was to assess the effect and safety of long-term use of AMG in RD.

Material and methods. An open observational study was conducted in which AMG (Nayzilat) was assigned to 442 patients with OA (mean age 60.6±10.2 years, women 88.7%), 126 patients with RA (55.0±14.0 years, women 84.2%) and 73 with ankylosing spondylitis (AS, 47.0±12.0 years, women 30.0%). The dose of AMG depended on the clinical situation and was determined by the attending physician: from 1800 to 600 mg/day. The main criterion of the effect was the changes of pain by numeric rating scale (NRS), additional measures of efficacy were pain on the WOMAC and HAQ for OA, DAS28 for RA, BASDAI, BASFI and ASDAS-CRP for AS. The result of treatment was evaluated during three consecutive visits every 3 months (9 months of follow-up).

Results and discussion. At the end of follow-up 65.2% of patients with OA, 75.3% of patients with RA and 82.2% of patients with AS continued treatment with AMG. The reasons for discontinuation of treatment were significant reduction or absence of pain (70.3%), the patient's decision (26.6%) or AE (3.1%). At the end of follow-up, there was a significant decrease in pain intensity compared to the baseline: in OA, the median pain decreased from 5.6 [4.1; 6.9] to 3.4 [1.7; 5.1], in RA from 5.8 [4.0; 7.5] to 3.4 [2.0; 4.8], in AS from 5.8 [4.2; 7.5] to 3.1 [1.5; 5.0] according to NRS, the difference was significant in all groups ($p<0.001$). In OA, the median WOMAC pain decreased from 127 [24; 159] to 13.7 [14; 40] ($p<0.001$), the average HAQ value – from 0.54±0.44 to 0.34±0.26 ($p<0.001$). In RA, the average value of DAS28 decreased from 4.81±1.18 to 4.30±1.24 ($p<0.05$). The number of painful and swollen joints, ESR and C-reactive protein also significantly decreased. In AS, the median BASDAI index decreased from 4.5 [1.0; 8.0] to 3.0 [0; 8.0] ($p<0.001$). The number of patients with high activity according to ASDAS-CRP (>3.5) decreased from 76.9 to 25.8% ($p<0.001$). The BASFI index did not change. 77.9% of patients with OA, 77.0% with RA and 74.5% with AS were satisfied with the results of AMG treatment. AMG tolerance was good. Mild dyspepsia was observed in 15–25% of patients. AE, which caused the discontinuation of therapy, were observed only in 6 (0.93%) patients. There was no development or deterioration of hypertension, as well as other cardiovascular complications.

Conclusion. AMG is an effective NSAID with good tolerability, which is advisable to use for long-term treatment of RD. Limitations are the open nature of the study and the absence of a control group.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; amtolmetin guacil; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; register; efficacy; safety.

For reference: Karateev AE, Nasonov EL, Glukhova SI, et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term use of amtolmetin guacil in rheumatic diseases: results of a 9-month observational AURORA study (Amtolmetin guacil: all-Russian Register for Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):66-74 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-66-74

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – один из основных классов фармакологических средств, используемых для лечения ревматических заболеваний (РЗ). Прежде всего НПВП рассматриваются как средство для терапии боли и локального воспаления, сопровождающих поражение суставов, позвоночника и околоуставных мягких тканей. Однако область применения НПВП при РЗ не ограничивается только кратковременным облегчением неприятных симптомов [1].

Механизм действия НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и подавлением синтеза простагландина (ПГ) E2, который является одним из главных медиаторов, вызывающих сенситизацию периферических болевых рецепторов и центральных структур ноцицептивной системы. Кроме этого, НПВП оказывают существенное влияние на развитие воспалительной реакции, снижая экспрессию гена ЦОГ2 и опосредованно влияя на экспрессию генов ряда интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ1, ИЛ6, фактора некроза опухоли α , синтез факторов роста, активацию клеток макрофагального ряда, в том числе остеокластов. Способность этих препаратов оказывать локальное и системное противовоспалительное действие, замедлять развитие неоваскуляризации, гетеротопической оссификации и рост остеофицитов (процессов, определяющих необратимые структурные изменения суставов и позвоночника), позволяет рассматривать длительное использование НПВП как рациональный подход для патогенетической терапии определенных нозологических форм и субтипов РЗ [1, 2–5].

Так, согласно российским и международным рекомендациям, НПВП являются препаратами «первой линии» при лечении спондилоартритов (СпА). При этом макси-

мальный эффект терапии – в отношении не только симптомов СпА, но, прежде всего, прогрессирования поражения аксиального скелета – достигается лишь при постоянном непрерывном использовании НПВП в противовоспалительных дозах [1, 6, 7].

Применение НПВП при ревматоидном артрите (РА) позволяет успешно контролировать суставную боль [1, 8, 9]. Имеются данные, что назначение высоких доз НПВП повышает эффективность комбинированной терапии РА, включающей генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [10].

НПВП были и остаются одним из главных средств для купирования острого подагрического артрита. Кроме того, длительное использование НПВП показано в качестве средства профилактики рецидивов подагры на фоне гипурикемической терапии [1, 11].

НПВП занимают важную позицию среди фармакологических средств, используемых для лечения наиболее распространенного хронического заболевания суставов – остеоартрита (ОА) [1, 12, 13]. Большое число рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующий метаанализ подтверждают способность НПВП значительно уменьшать боль и связанные с ней функциональные нарушения, которые возникают при ОА [14]. Этот эффект сохраняется на фоне продолжительного (многочесного) использования НПВП. По данным нескольких РКИ, регулярный прием НПВП предотвращает рецидивы ОА [15, 16]. Согласно недавно опубликованным рекомендациям по ведению больных ОА коленного сустава, разработанным международной группой экспертов ESCEO, НПВП следует использовать при неэффективности парацетамола и медленно действующих

противовоспалительных средств (МДПВС) прерывисто или постоянно продолжительными курсами [12].

Однако НПВП могут вызывать различные неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, представляющие угрозу для здоровья и жизни больных, особенно людей пожилого возраста с серьезной коморбидной патологией. Это определяет необходимость тщательного анализа факторов риска НР и индивидуального подхода при выборе НПВП с учетом особенностей пациента и клинической ситуации [1, 17].

Основным методом профилактики НПВП-индуцированных осложнений является применение более безопасных представителей данной лекарственной группы. В этом плане значительный интерес представляет амтолметин гуацил (АМГ), который обладает собственным гастропротективным потенциалом за счет ряда фармакологических эффектов: способности повышать концентрацию окиси азота (NO) в слизистой оболочке ЖКТ, стимулировать рецепторы капсаицина, усиливать синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавлять перекисное окисление липидов и др. Серия РКИ и соответствующий метаанализ подтверждают хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал АМГ, а также его преимущество в сравнении с другими популярными НПВП (в частности, диклофенаком) в отношении низкой частоты НР со стороны ЖКТ [18–21].

Представляется, что преимущества АМГ определяют целесообразность выбора этого препарата в тех случаях, когда требуется длительная терапия НПВП. Однако в настоящее время имеются лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности АМГ при продолжительном использовании.

Для изучения данного вопроса было проведено российское многоцентровое наблюдательное исследование АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите).

Материал и методы

Исследуемую группу составили 442 пациента с ОА, 126 – с РА и 73 – с АС, включенных в регистр АВРОРА на протяжении до 9 мес. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1–4.

Критерии включения в исследование:

- наличие выраженной боли (≥ 4 по ЧРШ, включающей 11 пунктов от 0 до 10);
- потребность в длительном приеме НПВП по решению лечащего врача;
- назначение АМГ (Найзилат®) по решению лечащего врача в соответствии с общими показаниями для использования НПВП.

Критериями исключения являлись противопоказания для назначения НПВП, а также тяжелые функциональные нарушения и коморбидные заболевания, делающие невозможным регулярный осмотр пациента.

В ходе данного исследования проводился анализ информации, внесенной лечащими врачами в первичную медицинскую документацию при регулярном наблюдении пациентов каждые 3 мес (всего 4 визита).

Основным критерием эффективности терапии являлась динамика боли по ЧРШ. Дополнительными критери-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ОА (n=442)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	11,3/88,7
Возраст, годы, М±σ	60,6±10,2
Длительность заболевания, годы, М±σ	5,7±5
Обострения за последние 3 мес, анамнез, М±σ	1,1±0,9
Клинические формы ОА, %:	
генерализованный ОА	47,7
ОА тазобедренного сустава	13,2
ОА коленного сустава	35,3
ОА других суставов	3,8
Индекс массы тела, кг/м ² , М±σ	30,1±6
Выраженность боли при движении (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,1; 6,9]
Индекс WOMAC (боль), Ме [25-й; 75-й перцентили]	127 [24; 159]
НАQ, М±σ	0,54±0,44
Прием МДПВС, %	44,1
Прием ИПП, %	8,5

Примечание. ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Таблица 2 Клиническая характеристика больных РА (n=126)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	15,8/84,2
Возраст, годы, М±σ	55,0±14,0
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 10]
Позитивность по РФ/АЦЦП, %	79,5/90,5
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 10]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 6]
DAS28, М±σ	4,81±1,18
Выраженность боли (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,1; 7,5]
Общее самочувствие пациента (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 7]
БПВП, %	91,1
ГК, %	39,6
ИПП, %	24,8

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ЧРШ – числовая рейтинговая шкала, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, в основном метотрексат и лефлуномид, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 3 Клиническая характеристика больных АС (n=73)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	70,0/30,0
Возраст, годы, М±σ	47,0±12,0
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 11]
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [4; 6]
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 5]
ASDAS-CPB >3,5 (высокая активность), %	76,9
Выраженность боли (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4; 7,5]
ГИБП, %	18,2
ГК, %	9,1
ИПП, %	34,9

ями, которые использовались для анализа результатов лечения, были:

- для ОА: опросник WOMAC, оценка функционального статуса по HAQ;
- для РА: индекс DAS28, длительность утренней скованности, ЧБС и ЧПС;
- для АС: индексы BASDAI, BASFI и ASDAS-СРБ.

Также оценивали ряд лабораторных показателей, таких как СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинина.

Критерием оценки безопасности терапии была частота и выраженность любых НР, возникших в период использования АМГ.

Сбор данных осуществлялся при помощи специально разработанной электронной индивидуальной карты пациента на платформе Quinta® (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа “Quinta®”», правообладатель – АО «Астон Консалтинг», Россия).

Цифровые данные приведены в виде средних значений ($M \pm \sigma$) или медианы – Ме [25-го; 75-го перцентилей]. Статистическая достоверность различия количественных данных в динамике определялась с помощью парного теста Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона, качественных параметров – критерия χ^2 , с оценкой значения p .

Результаты

Оценка эффективности амтолметин гуацила при остеоартрите

При первом визите АМГ принимали все пациенты: 60,3% – в дозе 600 мг/сут и 39,7% – в дозе 1200 мг/сут. К 4-му визиту прием АМГ продолжали 65,2% больных, причем 82,4% – в дозе 600 мг/сут, 16,3% – 1200 мг/сут, 1,3% – в режиме «по требованию». Причинами прекращения приема АМГ у 154 больных ОА стали: завершение курса лечения в связи с полным или почти полным купированием боли – у 67,5%, НР – у 3,9%, самостоятельное решение пациента – у 28,6%. Общее количество АМГ (таблетки по 600 мг), использованное больными ОА между 1-м и 2-м визитами, составило 105 ± 34 , между 2-м и 3-м – 98 ± 25 , между 3-м и 4-м – 100 ± 29 таблеток соответственно.

На фоне проводимой терапии у пациентов отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ЧРШ (рис. 1). Так, если исходно медиана уровня боли составила 5,6 [4,1; 6,9], то при последнем визите – 3,4 [1,7; 5,1] ($p < 0,001$).

Выраженная положительная динамика боли отмечалась по WOMAC: исходно его медиана составляла 127 [24; 159], во время 2-го визита – 42,7 [16; 100], 3-го визита – 18,9 [15; 80], 4-го – 13,7 [14; 40] ($p < 0,001$).

Также отмечалось статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов: если исходно значение индекса HAQ составило в среднем $0,54 \pm 0,44$, то во время 4-го визита – $0,34 \pm 0,26$ ($p < 0,001$).

У 79,3% больных за последние 3 мес наблюдения не отмечалось обострений ОА (эпизодов усиления боли). В целом по группе выраженное обострение ОА, сопровож-

давшееся развитием синовита и необходимостью проведения внутрисуставного введения ГК, было отмечено лишь у 1,4% больных.

Результатами лечения АМГ было удовлетворено подавляющее большинство пациентов с ОА – 77,9% (рис. 2).

Оценка эффективности амтолметин гуацила при ревматоидном артрите

При первом визите АМГ получали все больные РА, из них 70,3% принимали 600 мг/сут, 21,8% – 1200 мг/сут и 7,9% – 1800 мг/сут. К 4-му визиту прием АМГ продолжили 75,3% больных, из которых 50,5% использовали дозу 600 мг/сут, 37,6% – 1200 мг/сут, 11,9% – 1800 мг/сут. Причиной прекращения приема АМГ у 25 больных стало:

Таблица 4 Коморбидные заболевания, %

Коморбидные заболевания	ОА	РА	АС
Артериальная гипертензия	52,9	44,6	24,2
Ишемическая болезнь сердца	9,6	5,0	1,5
Инфаркт миокарда	3,3	4,0	0
Инсульт	0,3	2,0	0
Сердечная недостаточность	8,5	11,9	4,6
Сахарный диабет 2-го типа	14,3	10,9	4,6
Гастралгии/диспепсия	38,8	47,5	51,5
Язва желудка в анамнезе	9,6	11,9	18,2
Кровотечение из ЖКТ	0,3	0	0
Вирусный гепатит В, С	3,0	2,0	9,1
Хроническая болезнь почек	2,8	5,0	7,6
Бронхиальная астма	1,9	6,0	6,1
Лекарственная аллергия	1,1	6,9	7,6

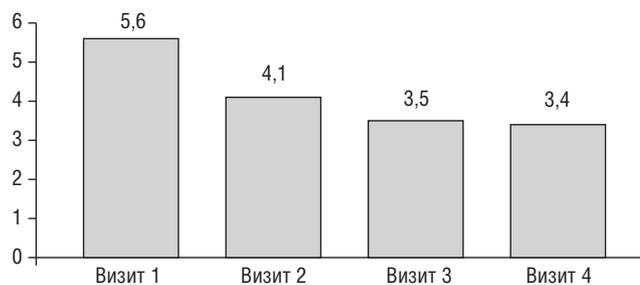


Рис. 1. Динамика боли у пациентов с ОА на фоне лечения АМГ (ЧРШ)

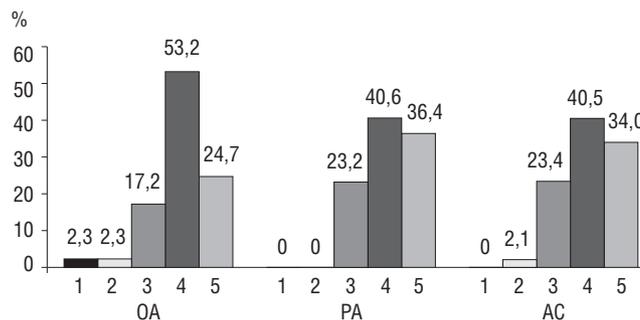


Рис. 2. Удовлетворенность больных лечением (шкала 0–4), %: 0 – ухудшение, 1 – нет улучшения, 2 – частичное улучшение, 3 – существенное улучшение, 4 – хороший или превосходный эффект

существенное уменьшение боли – у 88%, самостоятельное решение пациента – у 12%. Общее количество АМГ (таблетки по 600 мг), использованное больными РА между 1-м и 2-м визитами, составило в среднем 137 ± 47 , между 2-м

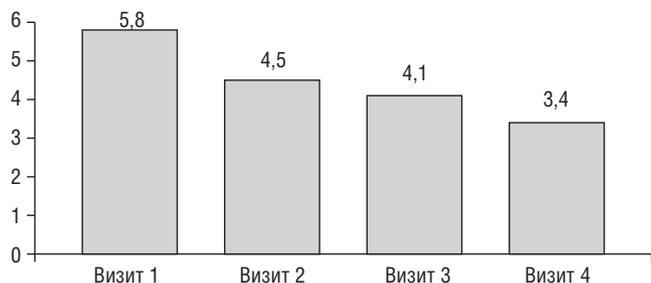


Рис. 3. Динамика боли у пациентов с РА на фоне лечения АМГ (ЧРШ)

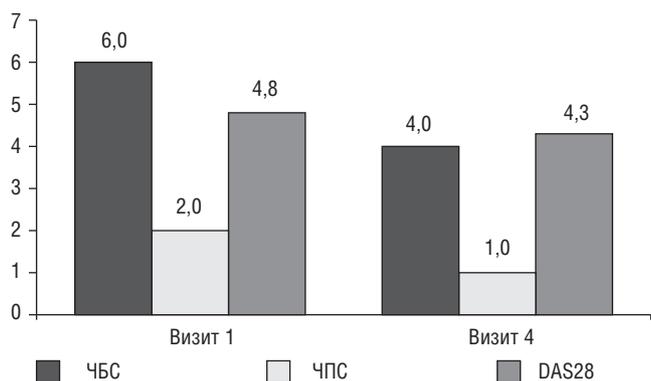


Рис. 4. Динамика показателей активности у пациентов с РА на фоне лечения АМГ

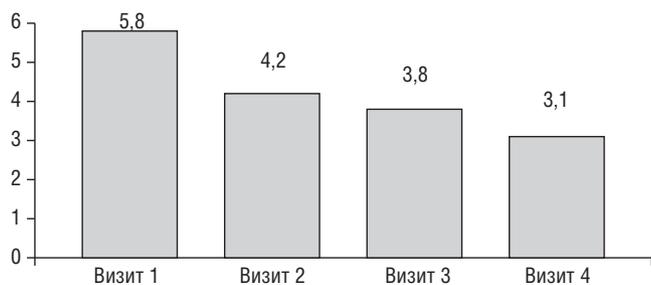


Рис. 5. Динамика боли у пациентов с АС на фоне лечения АМГ (ЧРШ)

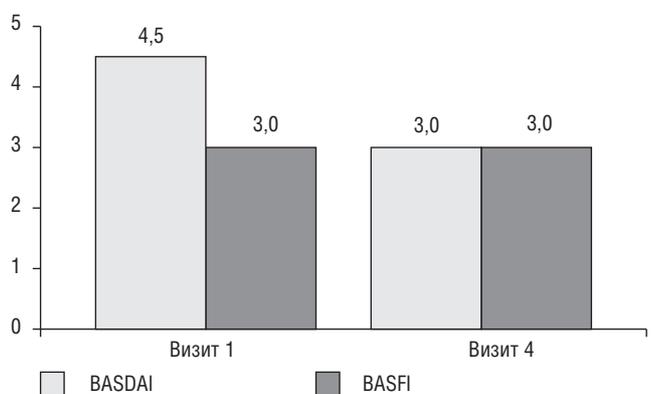


Рис. 6. Динамика индексов BASDAI и BASFI у пациентов с АС

и 3-м – 121 ± 43 , между 3-м и 4-м – 120 ± 43 таблетки соответственно.

На фоне приема АМГ у больных РА отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ЧРШ (рис. 3). Исходно медиана ее выраженности составила 5,8 [4,0; 7,5], на момент окончания наблюдения – 3,4 [2,0; 4,8] ($p < 0,001$).

В процессе наблюдения было отмечено существенное клиническое улучшение по ряду параметров: статистически значимое снижение ЧБС и ЧПС, а также индекса DAS28 ($p < 0,001$; рис. 4). Кроме этого, было отмечено уменьшение длительности утренней скованности, медиана которой составила во время 1-го визита 45 [16; 120] мин, 4-го – 30 [10; 44] мин ($p < 0,001$). Также снизились СОЭ – с 32,0 [23,0; 40,0] до 22,0 [18,0; 27,0] мм/ч и уровень СРБ – с 12,0 [4,0; 24,0] до 2,8 [0; 10,0] мг/л. Для обоих показателей динамика была статистически значимой ($p < 0,001$).

Подавляющее большинство пациентов с РА (77,0%) были удовлетворены результатами применения АМГ (см. рис. 2).

Оценка эффективности амтолметин гуацила при анкилозирующем спондилите

На момент начала наблюдения АМГ получали все пациенты с АС, причем 13,6% – в дозе 600 мг/сут, 80,3% – 1200 мг/сут, 7,9% – 1800 мг/сут. К моменту окончания наблюдения АМГ продолжали принимать 82,2% больных, из них 53,0% – в дозе 600 мг/сут, 43,9% – 1200 мг/сут, 1,5% – 1800 мг/сут и 1,5% – «по требованию». Причинами прекращения лечения АМГ у 13 больных АС стали: значительное уменьшение или прекращение боли – у 69,2%, самостоятельное решение пациентов – у 30,8%. Общее количество АМГ (таблетки по 600 мг), которое использовали пациенты с АС между 1-м и 2-м визитами в среднем составило 117 ± 49 , между 2-м и 3-м – 108 ± 36 , между 3-м и 4-м – 125 ± 44 таблетки соответственно.

Использование АМГ обеспечило статистически значимое уменьшение интенсивности боли по ЧРШ, (рис. 5). Так, во время первого визита ее медиана составляла 5,8 [4,2; 7,5], а во время четвертого – 3,1 [1,5; 5,0] ($p < 0,001$).

Отмечалось существенное снижение активности заболевания: к 4-му визиту медиана индекса BASDAI снизилась с 4,5 [1,0; 8,0] до 3,0 [0; 8,0] ($p < 0,001$; рис. 6.) Доля больных АС с высокой активностью по индексу ASDAS-СРБ ($> 3,5$) снизилась с 76,9 до 25,8% ($p < 0,001$). В то же время медиана индекса BASFI не изменилась (см. рис. 6).

В ходе исследования у пациентов с АС было отмечено значительное уменьшение длительности утренней скованности, медиана которой составила во время 1-го визита 40 [20; 60] мин, 4-го – 20 [5; 30] мин ($p < 0,001$). Положительная динамика отмечалась в отношении СОЭ – ее среднее значение снизилось с $34,0 \pm 16$ до $22,0 \pm 10,0$ мм/ч, а также СРБ, медиана концентрации которого уменьшилась с 10,0 [4,0; 24,0] до 2,0 [0; 4,0] мг/л. В обоих случаях динамика была статистически значимой ($p < 0,001$).

Как и в группах ОА и РА, большинство пациентов с АС (74,5%) сообщили об удовлетворенности лечением АМГ (см. рис. 2).

Переносимость терапии амтолметин гуацилом

Основными НР на фоне лечения АМГ были слабо выраженная диспепсия и нарушения функции кишечника, которые были отмечены примерно у 15–25% больных (табл. 5). Выраженные гастралгии стали причиной прерывания терапии у 4 больных ОА, причем при проведении эндоскопического исследования у этих пациентов были выявлены эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. В одном случае у больной ОА было отмечено появление признаков желудочно-кишечного кровотечения. Еще в одном случае у больной ОА развилась кожная аллергическая реакция, потребовавшая отмены АМГ. Не было отмечено развития новых случаев или выраженной дестабилизации артериальной гипертензии, а также появления новых симптомов, свидетельствующих о патологии ССС (таких как одышка, эпизоды сердцебиения и приступы стенокардии). В ходе исследования не отмечалось выраженной отрицательной динамики лабораторных показателей: снижения содержания гемоглобина, повышения уровней АЛТ, АСТ и креатинина (табл. 6).

Обсуждение

Полученные данные демонстрируют эффективность и хорошую переносимость АМГ при длительном использовании у больных ОА, РА и АС. Конечно, значимость результатов регистра АВРОРА в определенной степени снижают открытый характер исследования и отсутствие контрольной группы. Тем не менее позитивная динамика многих клинических параметров, отмеченная во всех исследуемых группах, и низкая частота НР свидетельствуют о хорошем терапевтическом потенциале и благоприятном профиле безопасности АМГ.

Так, у пациентов с ОА выраженность боли прогрессивно снижалась с 1-го по 4-й визит, при этом суммарное улучшение составило 39,3% от исходного уровня. Полученные нами данные подтверждают тот факт, что длительное использование НПВП позволяет успешно контролировать боль при ОА. Аналогичные данные были получены в серии РКИ, в которых изучалось лечебное действие продолжительного приема различных НПВП (от 3 мес до 2,5 года) при этом заболевании [22–25]. В частности, в 138-недельном РКИ, проведенном J. Reginster и соавт. [25] (сравнение напроксена и эторикоксиба у 997 больных ОА), среднее уменьшение боли на протяжении периода наблюдения составляло порядка 30 мм (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) от исходного уровня.

Важно отметить, что длительный прием АМГ снижал частоту обострений ОА: за последние 3 мес наблюдения они отмечались лишь у 20% больных. Это соответствует данным 6-месячного РКИ V. Strand и соавт. [16], которые показали, что регулярный прием НПВП значительно эффективнее в отношении предупреждения рецидивов боли при ОА, чем использование НПВП «по требованию».

Помимо уменьшения боли, прием АМГ достоверно улучшал функциональный статус пациентов с ОА (оценка по индексу НАQ). Эффективность АМГ также подтверждается оценкой больных: подавляющее большинство из них были удовлетворены проводимым лечением.

Полученные нами данные также подтверждают целесообразность длительного применения НПВП при РА. Использование АМГ не только позволяло успешно контролировать боль, но и способствовало снижению активности болезни, на что указывает уменьшение ЧБС и ЧПС, СОЭ и уровня СРБ. Также отмечалось снижение индекса DAS28: число больных с умеренной и низкой активностью к 4-му визиту было существенно меньше, чем в начале наблюдения. Конечно, следует учитывать, что больные получали БПВП; тем не менее постоянный прием НПВП также мог оказать определенное влияние на активность РА.

Имеется достаточно большое количество РКИ, в которых оценивалась эффективность продолжительного приема различных НПВП при этом заболевании. Результаты этих работ демонстрировали успешный контроль боли и снижение активности РА [26–28]. Весьма показательны результаты работы A. Matsumoto и соавт. [29], в которой 816 больных РА в течение 121 нед получали эторикоксиб или напроксен. Снижение общей оценки активности болезни больным ко 2-й неделе терапии НПВП составило 25–30 мм по 100-миллиметровой ВАШ и сохранялось на этом уровне в течение всего периода наблюдения у большинства пациентов. Также отмечалось достоверное уменьшение ЧБС и ЧПС и улучшение общего самочувствия пациентов. Важные данные были получены в исследовании T. Kvien и соавт. [10], в ходе которого 761 больному РА, получавшему БПВП (у 23% из них использовались ГИБП), был назначен эторикоксиб 90 мг, 60 мг или плацебо. Через 12 нед после начала терапии лучшей «ответ» был зафиксирован у больных РА, получавших максимальную дозу НПВП: снижение боли на

Таблица 5 НР со стороны ЖКТ на фоне терапии АМГ, %

НР	ОА		РА		АС	
	слабые	умеренные/выраженные	слабые	умеренные/выраженные	слабые	умеренные/выраженные
Гастралгии	14,6	0,4	25,8	0	24,3	0
Изжога	14,0	0	32,7	1,0	18,2	0
Отрыжка	13,2	0,6	14,9	0	9,1	0
Тошнота	9,6	0,6	11,9	0	10,6	1,5
Чувство тяжести	17,6	5,2	27,7	1,0	18,2	1,5
Диарея	0,8	0,3	9,9	1,0	4,6	3,0
Запоры	15,4	7,7	11,8	5,0	16,7	0
Метеоризм	13,2	3,0	14,8	5,0	18,2	4,5

Таблица 6 Динамика лабораторных показателей на фоне приема АМГ, М±σ

НР	ОА		РА		АС	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
Гемоглобин, г/л	133,0±13,0	134,0±12,0	123,0±13,0	122,0±10,0	128,0±12,0	127,0±9,0
АЛТ, Ед/л	22,0±7,8	20,4±5,8	27,3±10,2	27,6±7,7	30,6±14,8	25,6±7,0
АСТ, Ед/л	24,0±5,9	22±5,2	27,5±9,2	28,0±8,1	28,8±10,8	25,8±6,1
Креатинин, мкмоль/л	75,7±17,8	71,7±13,7	80,0±13,5	78,8±13,1	80,8±10,2	79,0±9,3

30,9 мм по ВАШ. У получавших меньшую дозу НПВП или плацебо динамика боли оказалась достоверно меньше: 19,0 и 11,5 мм по ВАШ соответственно.

Полученные нами результаты подтверждают возможность успешного применения АМГ для длительного лечения АС. Как было отмечено выше, в настоящее время НПВП рассматриваются как важнейший класс препаратов для патогенетической терапии СпА. НПВП при длительном использовании в противовоспалительных дозах не только успешно контролируют основные симптомы этой группы РЗ, но и замедляют их прогрессирование, подавляя процессы оссификации связок и энтезисов [1, 6, 7, 30, 31].

Исследование АВРОРА носило наблюдательный характер и было слишком кратковременным для того, чтобы оценивать прогрессирование АС. Поэтому мы не можем подтвердить положительное влияние 9-месячного приема АМГ на развитие структурных изменений позвоночника при АС. Тем не менее полученные нами данные однозначно указывают на снижение активности этого заболевания по таким параметрам, как индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, а также по положительной динамике СОЭ и концентрации СРБ.

Наши данные подтверждают результаты И.З. Гайдуковой и соавт. [32], которые провели открытое 12-недельное исследование эффективности и безопасности АМГ у 60 больных АС. В ходе этой работы на фоне приема АМГ было показано значимое уменьшение симптомов АС – боли, скованности и нарушения функции позвоночника.

Ценным результатом настоящего исследования стало подтверждение возможности дифференцированного дозирования АМГ в зависимости от клинической ситуации и достигнутого в ходе лечения терапевтического результата. Так, значительная часть больных ОА и АС перешли к 3–4-му визиту на поддерживающую дозу АМГ (600 мг/сут), причем эта доза препарата позволяла успешно контролировать боль, связанную с поражением суставов и позвоночника. Этот факт оправдывает активную тактику использования АМГ, когда в дебюте лечения (при наличии выраженной боли) назначается максимальная доза – 1800 мг/сут, а затем, после достижения существенного улучшения, доза снижается до средней терапевтической – 1200 мг/сут, а затем поддерживающей – 600 мг/сут. Продолжение приема поддерживающей дозы НПВП следует рассматривать как важный компонент лечения хронических заболеваний суставов и позвоночника – как компонент контроля активности воспалительного процесса и профилактики рецидивов («прорывов») боли.

Регистр АВРОРА подтвердил хорошую переносимость АМГ и низкий риск серьезных НР при его использовании. Выраженная диспепсия, которая потребовала отмены препарата, возникла лишь у четырех больных. Желудочно-кишечное кровотечение – характерное для всех НПВП опасное осложнение – было отмечено лишь в одном случае. Несмотря на то что существенная часть больных имели коморбидную патологию ССС, не было отмечено эпизодов тромбоэмболических осложнений, явного ухудшения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Полученные нами данные соответствуют результатам И.З. Гайдуковой и соавт. [32], которые также показали отсутствие дестабилизации арте-

риальной гипертензии у 41 больного АС, в течение 12 нед получавших АМГ.

Очень важно, что на фоне приема АМГ не было отмечено отрицательной динамики лабораторных показателей. Так, сохранение постоянного уровня гемоглобина косвенно указывает на отсутствие эрозивно-язвенных изменений ЖКТ, которые могли бы стать источником хронической кровопотери и развития железодефицитной анемии. Не наблюдалось повышения уровней АЛТ и АСТ, что свидетельствует об отсутствии связанных с АМГ гепатотоксических реакций. Тот факт, что уровень креатинина при динамическом наблюдении не увеличивался (хотя многие пациенты имели артериальную гипертензию, а 2,8–7,6% – хроническую болезнь почек), показывает отсутствие негативного влияния АМГ на функцию почек [1].

Полученные нами данные о безопасности АМГ подтверждают международные и российские исследования. Так, эффективность и переносимость АМГ оценивались в метаанализе 18 РКИ продолжительностью от 4 нед до 6 мес, в которых этот препарат сравнивался с другими популярными НПВП, такими как диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин, ибупрофен и флурбипрофен. Какие-либо осложнения на фоне приема АМГ были отмечены гораздо реже, чем при использовании других НПВП, – отношение шансов (ОШ) для развития НР составило 0,2 (95% доверительный интервал, ДИ, 0,1–0,3); риск появления осложнений со стороны ЖКТ был меньше более чем в 3 раза – ОШ 0,3 (95% ДИ 0,1–0,7). В трех РКИ (суммарно 92 больных) оценивалась динамика эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ на фоне приема АМГ, индометацина, толметина и диклофенака. Согласно полученным данным, множественные эрозии и язвы были выявлены у 20,0% больных, леченных препаратами сравнения, и ни у кого из пациентов, принимавших АМГ [33].

В более позднем метаанализе трех РКИ (n=349), в которых АМГ сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и целекоксибом, также было показано преимущество первого препарата в отношении меньшего риска развития серьезных НР. Так, общее число серьезных осложнений, потребовавших прерывания терапии, на фоне АМГ составило 5 случаев (3,0%), других НПВП – 15 случаев (8,5%; $p < 0,05$) [34].

Ценные данные дает сравнение АМГ и целекоксиба, который по праву считается наиболее безопасным для ЖКТ представителем НПВП. Z. Jajic и соавт. [35] оценили результаты применения АМГ 1200 мг/сут и целекоксиба 400 мг/сут у 180 больных РА. Всем пациентам до и после курса лечения проводилось эндоскопическое исследование ЖКТ. Согласно полученным данным, АМГ не уступал целекоксибу по безопасности: на фоне приема этих препаратов эрозивно-язвенные изменения были выявлены у 24,8 и 22,3% больных, причем язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки – у 4,7 и 10,5% больных соответственно ($p < 0,05$).

Недавно были опубликованы данные российского многоцентрового исследования АГАТА, проведенного Е.С. Цветковой и соавт. [36]. В ходе этой работы 220 больных ОА, исходно имевших жалобы на диспепсию (связанную с приемом других НПВП), в течение 2 нед получали АМГ 1200 мг/сут. На фоне лечения отмечались выраженные уменьшение боли и положительная динамика по WOMAC (боли, скованности, функции и общему индексу).

При этом выраженность болевых и неболевых признаков диспепсии, которые оценивались с помощью индекса SODA (Severity Of Dyspepsia Assessment – оценка выраженности диспепсии), достоверно снизилась. НР средней и легкой степени были отмечены лишь у 7,7% больных, серьезных НР не возникло.

Заключение

АМГ – эффективный и достаточно безопасный представитель группы НПВП, длительное использование которого при наиболее распространенных и социально важных РЗ позволяет успешно контролировать боль, локальную и системную воспалительную активность. Применение АМГ у больных, имеющих серьезные коморбидные заболевания, не сопровождается значительным увеличением частоты опасных НР. Это позволяет рекомендовать АМГ

(Найзилат®) для широкого использования при лечении хронических заболеваний суставов и позвоночника, в том числе при необходимости длительного применения НПВП.

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
2. Korotkova M, Jakobsson PJ. Persisting eicosanoid pathways in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):229-41. doi: 10.1038/nrrheum.2014.1. Epub 2014 Feb 11.
3. Sala A, Proschak E, Steinhilber D, Rovati GE. Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade. *Biochem Pharmacol*. 2018 Dec;158:161-73. doi: 10.1016/j.bcp.2018.10.007. Epub 2018 Oct 11.
4. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 21;12:1809-14. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
5. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
6. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
7. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641
9. Ruoff G. Rheumatoid arthritis: early treatment with corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Fam Pract*. 2014 Feb;63(2 Suppl):S27-30.
10. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 13;16:26. doi: 10.1186/s12891-015-0468-7
11. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 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. Epub 2016 Jul 25.
12. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
13. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
14. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
15. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Oct;26(10):1263-73. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.021. Epub 2018 Jun 8.
16. Strand V, Simon L, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636
17. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscCanada.org). 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
18. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;8(2):83-9 [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):83-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-83-89

19. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis.* 2002;34(6):403-10. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80037-8
20. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol.* 2000;387:233-44. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00791-8
21. Morini G, Guaita E, Lazzaretti M, et al. Morphological features of rat gastric mucosa after acute and chronic treatment with amtolmetin guacyl: comparison with non-selective and COX-2-selective NSAIDs. *Digestion.* 2003;68(2-3):124-32. doi: 10.1159/000074726
22. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 23;160(19):2947-54. doi: 10.1001/archinte.160.19.2947
23. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001;55(8):510-4.
24. Lund B, Andersen RB, Fossgreen J, et al. A long-term randomised trial on tenoxicam and piroxicam in osteoarthritis of the hip or knee: a 24-month interim report focusing on the 12–24 month interval. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;9(2):58-67.
25. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162
26. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet.* 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02332-6
27. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):436-46.
28. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15. doi: 10.1185/03007999509110491
29. Matsumoto A, Melian A, Shah A, Curtis SP. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23(9):2259-68. doi: 10.1185/0300799907X219625
30. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Nov 8;20(12):82. doi: 10.1007/s11926-018-0795-4
31. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol.* 2016 Mar;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721. Epub 2016 Feb 1.
32. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Хондракян ЭВ, Апаркина АВ. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА. *Фарматека.* 2016;7(320):53-8 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Khondrakyan EV, Aparkina AV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (Bechterew's disease): the final results of the CORONA study. *Farmateka.* 2016;7(320):53-8 (In Russ.)].
33. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G, et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amtolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents. *Clin Drug Invest.* 1999;17(2):89-96. doi: 10.2165/00044011-199917020-00002
34. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, et al. Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. *Arthritis.* 2016;2016:7103705. doi: 10.1155/2016/7103705. Epub 2016 Mar 22.
35. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):809-18.
36. Цветкова ЕС, Денисов ЛН, Оттева ЛН и др. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):654-9 [Tsvetkova ES, Denisov LN, Otteva AN, et al. An open-label multicenter observational study of the efficacy, tolerability, and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacil in patients with knee osteoarthritis and dyspepsia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):654-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-654-659

Современная фармакотерапия псориатического артрита

Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.

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

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

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова;
yulkorsakova@bk.ru

Contacts: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 09.01.19



Корсакова Ю.Л. – старший научный сотрудник лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Коротаева Т.В. – заведующая лабораторией диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение псориатического артрита (ПсА).
2. Цель терапии при ПсА.
3. Группы препаратов, применяемые при ПсА.
4. Применение стандартных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) при ПсА.
5. Применение таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) при ПсА.
6. Особенности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при ПсА.
7. Возможности лечения ПсА при беременности.
8. Терапия ПсА с учетом наличия у больных коморбидных заболеваний.

В лекции представлены современные принципы лечения псориатического артрита (ПсА) с учетом гетерогенности проявлений этого заболевания и наличия коморбидных состояний, информация об эффективности и переносимости препаратов, которые применяются в Российской Федерации при ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):75-82.

MODERN PHARMACOTHERAPY OF PSORIATIC ARTHRITIS

Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

The lecture presents the modern principles of treatment of psoriatic arthritis (PSA), taking into account the heterogeneity of the manifestations of this disease and the presence of comorbid conditions, information on the effectiveness and tolerability of drugs that are used in the Russian Federation in PSA.

Keywords: psoriatic arthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; disease modifying anti-rheumatic drugs; biologicals.

For reference: Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):75-82 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спонди-

лоартритов (СПА), которое обычно развивается у больных с псориазом (Пс). ПсА, по современным представлениям, является ком-

понентом псориатической болезни (ПБ), сопровождается поражением многих органов, развивается у больных Пс или у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к этому заболеванию кожи [1]. Проявления ПсА разнообразны, при нем могут наблюдаться различные комбинации периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита, и каждое из этих проявлений может иметь различную выраженность воспаления, отличаться по степени тяжести и по-разному отвечать на проводимую терапию. Поэтому выбор терапии при ПсА зависит от конкретных клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата, а также от имеющихся у больных коморбидных заболеваний.

Важным шагом при выборе терапии при ПсА является оценка клинической картины в каждом случае и тщательный подбор лекарственного средства из множества имеющихся в настоящее время препаратов.

В лечении больных ПсА рекомендуется стремиться достичь ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедлить или предупредить рентгенологическое прогрессирование, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов, а также снизить риск развития коморбидных заболеваний [2]. Для всех форм СпА разработана терапевтическая концепция «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target – T2T), созданная изначально для ревматоидного артрита (РА). При ПсА показано преимущество стратегии T2T, которое подразумевает назначение активной противовоспалительной терапии с момента установления диагноза, частый и объективный контроль за состоянием пациента, изменение схемы терапии вплоть до достижения целей лечения. Данная стратегия продемонстрировала высокую эффективность при ранних формах ПсА, с длительностью заболевания до 2 лет [3].

Для лечения ПсА применяются препараты, относящиеся к различным группам (табл. 1).

Медикаментозная терапия ПсА предполагает применение в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), которые назначаются преимущественно внутрисуставно (ВСГК). НПВП используют для уменьшения симптомов артрита, энтезита, спондилита и дактилита. Преимущество какой-либо одной группы НПВП при ПсА не доказано.

Таблица 1 Медикаментозные средства, применяемые для лечения ПсА

Симптоматические препараты	НПВП, ГК, локальные ГК
сБПВП	МТ, СУЛЬФ, ЛЕФ, ЦсА
тсБПВП	АПР, ТОФА
Ингибиторы ФНО α	АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП, ЭТЦ
Ингибитор ИЛ12/ИЛ23	УСТ
Ингибиторы ИЛ17	СЕК

Примечание. сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ФНО α – фактор некроза опухоли α , ИЛ – интерлейкин, МТ – метотрексат, СУЛЬФ – сульфасалазин, ЛЕФ – лефлуномид, ЦсА – циклоспорин А, АПР – апремиласт, ТОФА – тофацитиниб, АДА – адалимумаб, ГЛМ – голимумаб, ИНФ – инфликсимаб, ЦЗП – цертолизумаб пэгол, ЭТЦ – этанерцепт, УСТ – устекинумаб, СЕК – секукинумаб.

Применение НПВП возможно в виде монотерапии в случае низкой активности ПсА. Следует учитывать, что эти препараты не оказывают терапевтического воздействия на Пс; кроме того, НПВП не задерживают образование эрозий суставов, их следует использовать совместно с сБПВП и ВСГК.

ГК рекомендуются преимущественно для локальной терапии (внутрисуставно или периартикулярно), например при периферическом артрите или энтезитах. Системное применение ГК, особенно в высоких дозах, может вызвать обострение Пс, в связи с чем в случае наличия высокого риска обострения Пс такая терапия не назначается. Таким образом, системное назначение ГК при ПсА следует использовать с осторожностью, в самых низких эффективных дозах [4, 5].

Для лечения ПсА применяется ряд БПВП, среди которых МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ, ЦсА, составляют группу стандартных сБПВП. сБПВП назначают при умеренной и высокой активности ПсА, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (эрозии, полиартрит, повышение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка – СРБ и/или клинически значимые внесуставные проявления) [6].

Кроме того, в практику вошли новые препараты: АПР, ингибитор фосфодиэстеразы 4, и ТОФА, ингибитор Янус-киназ, которые относятся к тсБПВП.

Другая группа лекарственных средств – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – включает ингибиторы ФНО α (АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП, ЭТЦ), ИЛ12 и ИЛ23 (УСТ), ИЛ17А (СЕК).

Синтетические базисные противовоспалительные препараты *Метотрексат*

МТ является препаратом, который имеет наиболее долгую историю применения при ПсА. Его назначают при наличии высокой активности заболевания и неэффективности предшествующего назначения НПВП. Однако следует учитывать, что сБПВП, включая МТ, неэффективны при лечении аксиального спондилита и мало влияют на такие проявления ПсА, как энтезиты. МТ рекомендуется как препарат первой линии в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [4]. МТ в еженедельной дозе 15 мг и выше для лечения ПсА эффективнее, чем в более низких дозах [7].

Лечение МТ начинают с дозы 10 мг/нед с увеличением ее на 5 мг каждые 2–4 нед (до 25 мг/нед) в зависимости от эффективности и переносимости лечения. МТ уменьшает активность периферического артрита, дактилита. Целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы МТ в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения нежелательных реакций (НР) [6].

На фоне назначения МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/нед. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска возникновения НР, исследовать лабораторные параметры (уровни печеночных трансаминаз, альбумина, креатинина, глюкозы, липидов, клинический анализ крови, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В и С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки. Наиболее частые НР – лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота, афтозный сто-

матит. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для лечения МТ следует использовать другие СБПВП.

Сульфасалазин

СУЛЬФ оказывает положительное влияние на периферический артрит и функциональные возможности больных ПсА [8]. Однако данный препарат не способствует замедлению прогрессирования деструктивных изменений в суставах [9].

Лечение СУЛЬФ начинают с 500 мг/сут, еженедельно прибавляя по 500 мг до лечебной дозы 2 г/сут. При приеме СУЛЬФ рекомендуется соблюдать достаточный питьевой режим. На фоне терапии препаратом максимальный эффект наступает через 12–16 нед. При отсутствии эффекта целесообразно увеличить дозу препарата до 3 г/сут. На фоне его приема может наблюдаться повышение уровней трансаминаз крови, креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

Лефлуномид

При назначении ЛЕФ наблюдается улучшение состояния суставов и кожных проявлений Пс [10–12]. Этот препарат может применяться в виде монотерапии либо в комбинации с МТ.

ЛЕФ используется в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение 3 дней. Он характеризуется низким токсическим профилем. При лечении этим препаратом часто наблюдаются гепатотоксичность, повышение артериального давления, реже – диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз. При назначении ЛЕФ в комбинации с МТ может наблюдаться нарушение функции печени и требуется более тщательное наблюдение [13].

Циклоспорин А

Лечение ЦсА эффективно при периферическом артрите и Пс. Показана эффективность этого препарата в комбинации с МТ и ингибиторами ФНОα [14, 15].

ЦсА назначают из расчета 2,5–5 мг на 1 кг массы тела в сутки. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. В случае постоянно рецидивирующего течения Пс и невозможности полной отмены препарата его назначают в минимально эффективной дозе на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможным нефротоксическим и гепатотоксическим действием, а также кардиоваскулярным риском. Часто наблюдается повышение уровня креатинина в крови и артериального давления, дисфункция почек, что требует уменьшения дозы ЦсА на 25%. Комбинированное лечение МТ и ЦсА не рекомендуется в связи с высоким риском развития НР.

Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

Апремиласт

АПР – пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), представитель нового класса малых молекул (блокаторы сигнальных путей). Терапия АПР приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к подавлению воспалительной реакции, уменьшению цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ12, ИЛ23, и увеличению продукции противовоспалительного цитокина ИЛ10 [16]. Эффективность АПР при ПсА показана в ряде РКИ II и III фаз, в том числе и среди больных, которые имели опыт лечения СБПВП или ГИБП (табл. 2).

АПР рекомендуется для лечения пациентов с активным ПсА при отсутствии ремиссии или невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне терапии СБПВП; пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначено лечение СБПВП, ГИБП, или при «ускользании» эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний (например, при инфекциях, заболеваниях печени). Данные о способности АПР задерживать рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов пока не получено. АПР не рекомендуется пациентам с установленной депрессией. Данный препарат характеризуется хорошей переносимостью. Назначение АПР не требует обязательного постоянного мониторинга лабораторных показателей или скрининга на туберкулез до начала и на фоне лечения [17]. АПР может назначаться как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ. АПР назначают по 30 мг 2 раза в день (утром и вечером) с интервалом примерно в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы.

Таблица 2 Рандомизированные клинические исследования эффективности тСБПВП при ПсА

Авторы, источники (исследование)	Сравниваемый препарат	Характеристика пациентов (число)	Оценка эффективности (длительность наблюдения до оценки)
<i>АПР</i>			
Kavanaugh A. et al. [18], Kavanaugh A. et al. [19], Kavanaugh A. et al. [20], Mease P.J. et al. [21] (PALACE1)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Неэффективность БПВП или ингибиторов ФНО (<10%) (n=504)	ACR20 (16 нед)
Cutolo M. et al. [21] (PALACE2)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Неэффективность БПВП или ингибиторов ФНО (n=484)	ACR20 (16 нед)
Edwards C.J. et al. [22] (PALACE3)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Неэффективность БПВП или ингибиторов ФНО (n=505)	ACR20 (16 нед)
Wells A. et al. [23] (PALACE4)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Без опыта лечения БПВП (n=527)	ACR20 (16 нед)
<i>ТОФА</i>			
Mease P.J. et al. [24] (OPAL Broaden)	ТОФА 5 мг 2 раза в день vs. ТОФА 10 мг 2 раза в день vs. АДА 40 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=422)	ACR20 (12 нед), оценка рентгенологических изменений (12 мес)
Gladman D. et al. [25] (OPAL BEYOND)	ТОФА 5 мг 2 раза в день vs. ТОФА 10 мг 2 раза в день vs. ПЛ	Неэффективность ингибиторов ФНО (n=395)	ACR20 (12 нед)

Примечание. ПЛ – плацебо, ACR20 – удовлетворительная эффективность по критериям Американской коллегии ревматологов (улучшение критериев на 20%).

Тофацитиниб

ТОФА является ингибитором Янус-киназ, зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПсА с неадекватным ответом на один или несколько сБПВП. Препарат оказывает влияние на цитокины, участвующие в патогенезе ПсА, такие как интерферон γ , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ22. На фоне применения ТОФА наблюдалось улучшение основных показателей ПсА и Пс (см. табл. 2). Было выявлено замедление рентгенологического прогрессирования к 12-му месяцу на фоне терапии ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в неделю. Эффективность ТОФА 10 мг 2 раза в день была несколько выше. Из серьезных НР обращает на себя внимание более высокая частота инфекций, случаев Herpes zoster.

ТОФА в комбинации с другим сБПВП показан пациентам с активным ПсА, неэффективностью сБПВП, и/или непереносимостью одного из сБПВП, и/или отсутствием ремиссии либо минимальной активности на фоне лечения, и/или с активным дактилитом, и/или с энтезитами. ТОФА рекомендуется также пациентам с активным ПсА с первичной или вторичной неэффективностью одного или нескольких ГИБП, а также пациентам, которым ГИБП показаны, но не могут быть назначены по каким-либо причинам. ТОФА назначается в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при недостаточном эффекте возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в сутки.

Генно-инженерные биологические препараты

Всем пациентам с активным ПсА, неэффективностью и/или непереносимостью сБПВП или тсБПВП, не достигшим ремиссии и/или минимальной активности заболевания на фоне терапии указанными препаратами в течение как минимум 3–6 мес, а также при наличии или появлении эрозий суставов, несмотря на прием сБПВП или тсБПВП, показано назначение ГИБП [6].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО α (АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП и ЭТЦ), моноклональные антитела к ИЛ12/ИЛ23 (УСТ) и к ИЛ17 (СЕК). При ПсА все ГИБП уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита и Пс, а также задерживают рентгенологическое прогрессирование в суставах и улучшают функциональное состояние больных. Эффективность этих препаратов доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ; табл. 3).

По данным метаанализов и регистров реальной практики, ингибиторы ФНО α имеют сходную эффективность и безопасность при длительном применении [47].

Устекинумаб

УСТ представляет собой человеческие моноклональные антитела, которые связываются с общей субъединицей Р40 ИЛ12 и ИЛ23. УСТ эффективен при среднетяжелом и тяжелом Пс и ПсА (см. табл. 3) как у больных, не имевших опыта применения ГИБП, так и у тех, кто получал прежде лечение ингибиторами ФНО α . Наблюдалось замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов при ПсА.

Эффективность УСТ не зависит от предшествующего приема ингибиторов ФНО α , препарат может быть назначен как больным, ранее не получавшим лечение ГИБП, так и больным с предшествующим применением ингибиторов ФНО α . УСТ вводится пациентами само-

стоятельно подкожно в дозе 45 мг по схеме: 0–4-я неделя, далее каждые 12 нед. У пациентов с недостаточным эффектом и ожирением возможно повышение дозы до 90 мг.

Секукинумаб

СЕК представляет собой полностью человеческие IgG1 моноклональные антитела, которые связываются с высокой аффинностью с ИЛ17А человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Препарат продемонстрировал эффективность при лечении ПсА и Пс (см. табл. 3). В исследованиях наблюдалось уменьшение тяжести бляшечного Пс и псориаза ногтей пластин, снижение активности артрита, а также замедление деструктивных процессов в суставах, подтвержденное рентгенологически. Среди НР чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Ингибиторы ИЛ12/ИЛ23, ИЛ17 характеризуются хорошей переносимостью. Оценку эффективности терапии УСТ и СЕК и целесообразности их дальнейшего применения выполняют на 24-й неделе по критериям ответа на терапию при ПсА PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Эффективность ингибиторов рекомендуется ФНО α оценивать каждые 12 нед по критериям PsARC [6].

При выборе ГИБП рекомендуется учитывать следующие факторы: активность периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита, энтезита и Пс; наличие у пациента сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения НПВП, ГК, сБПВП, тсБПВП (например, сахарный диабет, кардиоваскулярные заболевания, патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, психические расстройства, включая депрессию, рассеянный склероз и т. п.); наличие сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний (например, сочетание Пс и ПсА с воспалительными заболеваниями кишечника – ВЗК, увеитом); наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и т. п.); режим дозирования, способ введения и доступность ГИБП; иммуногенность; возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП; возможность длительного и безопасного применения ГИБП; скорость наступления эффекта от применения ГИБП; планирование беременности; стоимость ГИБП; предпочтения пациента [6, 48].

Выбор ГИБП следует осуществлять в зависимости от конкретной клинической ситуации, учитывать принцип «риск-польза» от назначения того или иного лекарственного средства, а также зарегистрированные показания. Например, АДА, ИНФ, ГЛМ, ЦЗП и УСТ возможно применять у больных ПсА в сочетании с ВЗК и увеитом (последний – кроме увеита). У таких больных использование ЭТЦ и СЕК не показано.

Пациентам с депрессией следует воздержаться от лечения СЕК, АПР, при этом возможно использовать АДА и УСТ.

Пациентам с риском реактивации туберкулеза (после профилактического лечения), вирусных гепатитов предпочтительнее использовать ЭТЦ, УСТ или СЕК.

Применение генно-инженерных биологических препаратов при беременности и планировании беременности

Пациенткам с ПсА и Пс, планирующим беременность, ЦЗП можно использовать в течение всего срока беременности, АДА – в I и II триместрах беременности, а ИНФ – до 16 нед беременности [49]. Имеются ограничения по вакцинации живыми вакцинами новорожденных. Есть наблюдения о безопасности УСТ при беременности.

Выбор терапии при дактилитах

Дактилит (син. воспаление пальца) – острое или хроническое воспаление пальца, проявляющееся припуханием всего пальца с изменением цвета кожных покровов. Этот типичный признак ПсА в 30% случаев наблюдается на ранних этапах заболевания. Возникает в результате одновременного поражения сухожильных сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинические признаки дактилита: боль, цианотично-багровое окрашивание кожных покровов, плотный отек всего пальца, болевое ограничение сгибания, характерная для ПсА сосискообразная деформация пальца. Дактилит – прогностически неблагоприятный фактор в отношении развития эрозий суставных поверхностей. Без своевременной терапии приводит к функциональным нарушениям кистей и стоп.

Всем пациентам с активными множественными дактилитами (вовлечение трех пальцев и более) в сочетании с функциональными нарушениями, недостаточным ответом на лечение НПВП, ГК внутрисуставно, сБПВП, тсБПВП рекомендуются назначение ГИБП [6]. В РКИ продемонстрирована высокая эффективность ГИБП по сравнению с другими видами лечения, включая сБПВП и тсБПВП. Использование ГИБП в большинстве случаев способствует не только существенному уменьшению выраженности клинических признаков дактилита, но и уменьшению отека костного мозга по данным МРТ, что приводит к снижению риска эрозирования суставов.

Выбор терапии при энтезитах

Энтезит – воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезис) – выявляется у 50–60% па-

Таблица 3 РКИ эффективности ГИБП при ПсА

Авторы, источники (исследование)	Сравниваемый препарат	Характеристика пациентов (число)	Оценка эффективности (длительность наблюдения до оценки)
<i>ЭТЦ</i>			
Mease P.J. et al. [26]	ЭТЦ 25 мг 2 раза в неделю vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=60)	PsARC (12 нед), оценка рентгенологических изменений (12 мес)
Mease P.J. et al. [27], Mease P.J. et al. [28]	ЭТА 25 мг 2 раза в неделю vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=205)	ACR20 (24 нед), оценка рентгенологических изменений (12 мес)
Sterry W. et al. [29] (PRESTA)	ЭТА 50 мг в нед vs. ЭТА 25 мг 2 раза в неделю	Неэффективность НПВП или БПВП (n=752)	Общая оценка Пс врачом
<i>ИНФ</i>			
Antoni C.E. et al. [30] (IMPACT)	ИНФ 5 мг/кг на неделях 0, 2, 6 и затем каждые 8 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=104)	ACR20 (16 нед), оценка рентгенологических изменений (50 нед)
Kavanaugh A. et al. [31] (IMPACT2)	ИНФ 5 мг/кг на неделях 0, 2, 6 и затем каждые 8 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=200)	ACR20 (16 нед), оценка рентгенологических изменений (24–54 нед)
Baranauskaitė A. et al. [32] (RESPOND)	ИНФ 5 мг/кг (после нагрузочной дозы) + МТ 15 мг/нед vs. МТ 15 мг/нед	Неэффективность НПВП или БПВП без опыта лечения МТ (n=105)	ACR20 (16 нед)
<i>АДА</i>			
Mease P.J. et al. [33] (ADEPT)	АДА 40 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=113)	ACR20 (12 нед), оценка рентгенологических изменений (24 нед)
Genovese M.C. et al. [34]	АДА 40 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=100)	ACR20
<i>ГЛМ</i>			
Kavanaugh A. et al. [35, 36] (GO REVEAL)	ГЛМ 100 мг каждые 4 нед vs. ГЛМ 50 мг каждые 4 нед vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=415)	ACR20 (14 нед), оценка рентгенологических изменений (24 нед)
<i>ЦЗП</i>			
Mease P.J. et al. [37], van der Heijde D. et al. [38] (RAPID-PSA)	ЦЗП 400 мг каждые 4 нед vs. ЦЗП 200 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП или ингибиторов ФНО (n=409)	ACR20 (12 нед), оценка рентгенологических изменений (24 нед)
<i>УСТ</i>			
Gottlieb A. et al. [39]	УСТ 63 мг vs. УСТ 90 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП или ингибиторов ФНО	ACR20 (12 нед)
McInnes I.B. et al. [40], Kavanaugh A. et al. [41], Kavanaugh A. et al. [42], (PSUMMIT1)	УСТ 45 мг vs. УСТ 90 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=615)	ACR20 (24 нед)
Ritchlin C. et al. [43] (PSUMMIT2)	УСТ 45 мг vs. УСТ 90 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов ФНО (n=312)	ACR20 (24 нед)
<i>СЕК</i>			
Mease P.J. et al. [44], van der Heijde D. et al. [45] (FUTURE1)	СЕК 150 мг vs. СЕК 75 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов ФНО (n=606)	ACR20 (24 нед)
McInnes I.B. et al. (FUTURE2) [47]	СЕК 300 мг vs. СЕК 150 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов ФНО (n=312)	ACR20 (24 нед)

циентов. В ряде случаев энтезит — первый симптом заболевания; клинически он проявляется болью, иногда припуханием в точках энтезисов. Энтезиты так же, как и дактилиты, относят к факторам неблагоприятного прогноза у больных ПсА. Энтезиты часто ассоциируются с серьезными функциональными нарушениями, риском образования эрозий, снижением качества жизни больных. Наиболее эффективной терапией энтезитов считают ГИБП.

Всем пациентам с активными множественными энтезитами в сочетании с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, ВСГК или тсБПВП рекомендуются ГИБП.

Выбор терапии при спондилите

При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета — спондилит и/или сакроилиит. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27. Спондилит проявляется воспалительной болью в спине [50] и ограничением подвижности в любом отделе позвоночника.

Всем пациентам с активным спондилитом (при величине Батского индекса активности анкилозирующего спондилита — BASDAI >4) и недостаточным эффектом на фоне терапии НПВП в адекватных терапевтических дозах в течение >4 нед рекомендуется назначение ГИБП, по существующей практике — сначала ингибиторы ФНО α , затем ингибиторы ИЛ17 и ИЛ12/ИЛ23 [51].

Выбор терапии при наличии внескелетных проявлений псориатической болезни

Выбор терапии при псориазе

При наличии тяжелого поражения кожи при Пс показано применение МТ, ЦсА, а также ГИБП. Следует учитывать, что ЭТЦ менее эффективен при Пс, чем другие ингибиторы ФНО α , а УСТ и СЕК более эффективны, чем ингибиторы ФНО α [52, 53]. Схемы лечения Пс могут отличаться от принятых при ПсА. Например, при лечении тяжелого бляшечного (вульгарного) Пс АДА применяется в дозе 80 мг подкожно однократно, через 1 нед — 40 мг и далее — по 40 мг подкожно каждые 2 нед.

Выбор терапии при увеите

Острый передний увеит (ОПУ) — наиболее частое внескелетное проявление СпА, включая ПсА. При аксиальном СпА ОПУ встречается у 20% больных, часто сочетается с наличием HLA-B27, воспалительной боли в спине

и активным по данным МРТ сакроилиитом. В когортных исследованиях и исследованиях «случай—контроль» продемонстрирована ассоциация между увеитом, Пс и ПсА. Показано, что частота увеита и его осложнений в виде макулярного отека, катаракты, повышения внутриглазного давления выше при ПсА по сравнению с Пс. Лечение увеита проводит офтальмолог после консультации с ревматологом и дерматовенерологом и с учетом тяжести поражения глаз, ПсА и Пс. Терапия включает локальное и системное применение ГК, НПВП, МТ, ЦсА, а при упорном (рефрактерном) течении — ГИБП (ингибиторы ФНО α). Наличие увеита влияет на выбор ингибитора ФНО α . Продemonстрирована низкая частота рецидивов увеита на фоне лечения ИНФ, АДА, ГЛМ, ЦЗП, но не ЭТЦ. Эффективность ингибиторов ИЛ12/ИЛ23 и ИЛ17, а также тсБПВП при увеите не изучена.

В заключение следует отметить, что ПсА является гетерогенным, потенциально тяжелым заболеванием, которое сопровождается снижением продолжительности и качества жизни больных, высоким уровнем коморбидных заболеваний и нуждается в мультидисциплинарном подходе к диагностике и терапии. Лечение больных ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата осуществляется ревматологом при консультировании дерматовенеролога; при наличии у пациентов с ПсА клинически значимого активного (тяжелого) Пс диагностика и лечение осуществляются совместно ревматологом и дерматологом в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Выбор лечения ПсА должен основываться на совместном решении врача и пациента.

Прозрачность исследования

Данная статья включает в себя современные данные о различных препаратах, которые применяются в настоящее время при псориатическом артритe.

Спонсоры

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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Scarpa R, Altomare G, Marchesoni A, et al. Psoriatic disease: concepts and implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:627-30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03574.x
- 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. doi: 10.1136/Ann Rheum Dis-2017-211734
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C, et al. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
- Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1022-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. (In Russ.)].
- Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S132-7.
- Clegg D, Reda D, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a department of veteran's affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325-9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C

9. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinical experience. *J Rheumatol.* 1998;25:1957-61.
10. Nash P, Thaci D, Behrens F, et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology.* 2006;212:238-49. doi: 10.1159/000091251
11. Sakellariou G, Sayegh F, Anastasilakis A, et al. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatol Int.* 2013;33:2917-20. doi: 10.1007/s00296-012-2534-x
12. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:464-70. doi: 10.1002/acr.21848
13. Curtis J, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:43-7. doi: 10.1136/ard.2008.101378
14. Fraser A, van Kuijk A, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:859-64. doi: 10.1136/ard.2004.024463
15. Karanikolas G, Koukli E, Katsalira A, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38:2466-74. doi: 10.3899/jrheum.110242
16. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83:1583-90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001
17. Корсакова ЮЛ, Денисов ЛН. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):572-7 [Korsakova YuL, Denisov LN. The efficacy and safety of the new drug Apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):572-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-572-577
18. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
19. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of Apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42:479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647
20. Mease PJ, Adebajo AO, Gladman DD. Long-term (104-week) safety profile of Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: results from a phase 3, randomized, controlled trial and open-label extension [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2014;66 Suppl 10:1564.
21. Cutolo M, Myerson GR, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of Apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol.* 2016;43:1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376
22. 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
23. Wells A, Edwards C, Adebajo AO. Long-term (104-week) safety and efficacy of monotherapy with Apremilast in DMARD-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase 3, randomized, controlled trial and open-label extension (PALACE 4) [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2014;66 Suppl. 10:L22.
24. 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
25. Gladman D, Rigby W, Azevedo VE, 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
26. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:385-90. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7
27. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264-72. doi: 10.1002/art.20335
28. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2006;33:712-21.
29. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147
30. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008;35:869-76.
31. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:498-505. doi: 10.1136/ard.2006.058339
32. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:541-8. doi: 10.1136/ard.2011.152223
33. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767
34. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying anti-rheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34:1040-50.
35. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1777-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202035
36. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902
37. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
38. Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697
39. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9

40. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. on behalf of the PSUMMIT I Study Group: Efficacy and safety of Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I trial. *Lancet*. 2013;382:780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
41. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741
42. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res*. 2015;67:1739-49. doi: 10.1002/acr.22645
43. 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, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
44. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
45. Van der Heijde D, Landewe RB, Mease PJ, et al. Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1914-21. doi: 10.1002/art.39685
46. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
47. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:52. doi: 10.1186/ar2670
48. Marchesoni A, Olivieri I, Salvarani C, et al. Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology. *Clin Exper Rheumatol*. 2017;35:991-1010.
49. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 2014;53(8):1377-85. doi: 10.1093/rheumatology/ket409
50. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
51. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
52. Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a bayesian network meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012;148:1403-10. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.238
53. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258

Вопросы для самоконтроля

1. ПсА относится к следующей группе заболеваний:
 - А. Микрористаллические артриты
 - Б. Спондилоартриты
 - В. Системные аутоиммунные заболевания
2. Препаратом первой линии для лечения ПсА является:
 - А. Лефлуномид
 - Б. Сульфасалазин
 - В. Микофенолата мофетил
 - Г. Метотрексат
3. К таргетным синтетическим БПВП относится:
 - А. Этанерцепт
 - Б. Цертолизумаба пэгол
 - В. Гидроксихлорохин
 - Г. Апремиласт
4. При наличии носительства вируса гепатита С возможно применение препарата:
 - А. Апремиласт
 - Б. Метотрексат
 - В. Лефлуномид
5. Для лечения ПсА не применяется следующий ГИБП:
 - А. Голимумаб
 - Б. Канакинумаб
 - В. Секукинумаб
 - Г. Устекинумаб
6. При наличии рефрактерного к стандартной терапии увеита у больного ПсА предпочтительно применение ингибиторов ФНОα.
 - А. Верно
 - Б. Неверно

Ответы – на с. 110

Психологический стресс и ревматоидный артрит – интерференция патогенетических механизмов

Туаева Н.О.^{1,2}, Носырев А.Е.², Ренадино И.^{1,3}, Арлеевская М.И.¹

Казанская государственная академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³Laboratory of Immunology and Immunotherapy, INSERM U1227, Hospital Morvan, Centre Hospitalier Regional Universitaire (CHU) de Brest, Brest, France ¹420012, Казань, ул. Муштары, 11; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³2 Avenue Foch, CHRU Morvan, 29609 Brest, France

¹Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Kazan, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ³Laboratory of Immunology and Immunotherapy, INSERM U1227, Hospital Morvan, Centre Hospitalier Regional Universitaire (CHU) de Brest, Brest, France ¹11, Moushtary St., Kazan 420012; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2 Avenue Foch, CHRU Morvan, 29609 Brest, France

Контакты: Наталья Олеговна Туаева; Natalya.Tuaeva@gmail.com

Contacts: Natalia Tuaeva; Natalya.Tuaeva@gmail.com

Поступила 31.07.18



Туаева Н.О. – научный сотрудник ЦНИЛ Казанской государственной академии, химик-эксперт центра биоаналитических исследований и молекулярно-го дизайна (ЦБИИМД) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. биол. наук



Носырев А.Е. – руководитель ЦБИИМД Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. техн. наук



Ренадино И. – профессор, старший научный сотрудник ЦНИЛ КГМА, заведующий лабораторией иммунологии и иммунотерапии Университета Бреста, Франция



Арлеевская М.И. – старший научный сотрудник ЦНИЛ Казанской государственной академии, канд. мед. наук

Проанализированы молекулярные механизмы развития нормального и патологического нейроэндокринного и иммунного адаптивного ответа на психологический (ментальный) стресс с точки зрения его возможной провоцирующей роли в развитии ревматоидного артрита (РА). При детальном анализе выявляется синергизм механизмов, провоцирующих развитие патологического антистрессового адаптивного ответа и РА. Возможно, у лиц группы риска развития РА минимальные и малозаметные для индивидуума стрессовые ситуации, периодически провоцирующие продолжительную продукцию провоспалительных цитокинов, могут, в конце концов, привести к развитию ревматического заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; психологический стресс; аллостаз; эустресс; дистресс.

Для ссылки: Туаева НО, Носырев АЕ, Ренадино И, Арлеевская МИ. Психологический стресс и ревматоидный артрит – интерференция патогенетических механизмов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):83-90.

PSYCHOLOGICAL STRESS AND RHEUMATOID ARTHRITIS – INTERFERENCE OF PATHOGENETIC MECHANISMS Tuaeva N.O.^{1,2}, Nosyrev A.E.², Renaudineau Y.^{1,3}, Arleevskaya M.I.¹

Molecular mechanisms of development of normal and pathological neuroendocrine and immune adaptive response to psychological (mental) stress are analyzed considering its possible provoking role in the development of rheumatoid arthritis (RA). A detailed analysis reveals the synergism of mechanisms that provoke the development of pathological anti-stress adaptive response and RA. It is possible that in persons at risk of developing RA minimal and unobtrusive for the individual stressful situations, periodically provoking prolonged production of pro-inflammatory cytokines, can, finally, lead to the development of rheumatic disease.

Keywords: rheumatoid arthritis; psychological stress; allostasis; eustress; distress.

For reference: Tuaeva NO, Nosyrev AE, Renaudineau Y, Arleevskaya MI. Psychological stress and rheumatoid arthritis – interference of pathogenetic mechanisms. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):83-90 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-83-90

Ревматоидный артрит (РА), как и большинство других аутоиммунных и воспалительных процессов, имеет многофакторную природу: 30–60% риска его развития обусловлено генетической предраспо-

ложенностью, 40–70% – связано с влиянием факторов окружающей среды [1]. При этом ни одна из ассоциированных с РА мутаций генов и ни один из средовых факторов по отдельности не определяют разви-

тие заболевания и его тяжесть. Лишь совокупность средовых факторов, последовательно или одновременно воздействующих на места наименьшего сопротивления, подталкивает развертывание основных механизмов патогенеза. При этом, учитывая наличие различных фенотипов заболевания, разные варианты сочетания эндо- и экзогенных факторов могут быть уникальны не только для данной популяции, но даже для каждого индивидуума в популяции [2].

В современных условиях одним из важнейших факторов цивилизационной нагрузки на организм человека является психологический (ментальный) стресс. Согласно Гансу Селье, стресс – это адаптивная нейрогуморальная реакция организма на любые нарушения либо угрозы нарушения гомеостаза, направленная на его восстановление [3]. Данные литературы, касающиеся участия психологического стресса в развитии РА, противоречивы. В российском исследовании 47,7% больных указали психоэмоциональный фактор в качестве причины развития РА [4]. По данным J.G. Hanly и соавт. [5], 66% больных РА до манифестации артрита страдали депрессивными расстройствами. Исследование М. Lu и соавт. [6], включившее 8331 больного РА и 15 456 человек без РА (база данных National Health Insurance Research Database of Taiwan), показало, что заболеваемость РА среди лиц, страдающих депрессией, выше, чем в популяции. В свою очередь, частота депрессии у больных РА выше, чем у пациентов с другими заболеваниями. А. Fagmer и соавт. [7] в исследовании, проведенном в больших когортах людей, страдавших и не страдавших (контроль) рецидивирующей депрессией, обнаружили, что частота РА у лиц с эмоциональным неблагополучием в два раза превышает таковую в контроле. В то же время исследование, охватившее 7076 респондентов, показало, что частота РА у лиц с расстройствами настроения и тревогой в анамнезе не превышала таковую в контроле [8]. По данным М. Söderlin и соавт. [9], психологическую травму (острый стресс) как причину развития РА отметили лишь 4,4% пациентов. Еще 4,2% упомянули физическую травму, и 2,8% больных предполагали, что их заболевание является следствием какого-либо хирургического вмешательства. Однако стоит отметить, что в данном опросе не учитывали хронический бытовой психологический стресс и депрессию.

А. Rezvani и соавт. [10] исследовали взаимосвязь темперамента с РА в турецкой популяции. Оказалось, что 59% больных РА обладали депрессивным темпераментом. В 9,3% случаев депрессивный темперамент сопровождался повышенной раздражительностью. В когорте соматически здоровых лиц депрессивный темперамент обнаруживался лишь в 3% случаев. На основании приведенных данных можно предположить, что активность РА и эмоциональный стресс потенцируют друг друга, будучи одновременно и движущей силой, и следствием обоих этих процессов. Поэтому для осознания роли стресса в патогенезе РА представляется полезным поиск точек пересечения механизмов этих двух состояний.

Механизмы развития адаптивного ответа на эустресс

Эустресс – это благоприятный стресс, провоцирующий развитие защитной адаптивной реакции на стрессоры для мобилизации психических и физиологи-

ческих резервов организма с целью разрешения возникшей ситуации [3]. Молекулярные механизмы гуморальной реакции на эустресс – это сложная, сбалансированная система тормозных воздействий и противовесов, в которой функционирует множество разнонаправленно действующих факторов. Вовлечение тех или иных факторов зависит от характера стресса [11]. Мы остановимся на механизмах, которые могут иметь значение в патогенезе РА.

Адаптивный ответ на острый психический стресс (аллостаз) запускается кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ), стимуляторами выброса которого являются, в частности, тахикинины (нейрокинины А и В, нейропептид К, субстанция Р). Тахикинины и норадреналин активируют сигнальный путь ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и синтез NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ6 в клетках центральной нервной системы (ЦНС). Провоспалительные цитокины также стимулируют секрецию КРГ и активируют продукцию кортизола, ингибирующего NF-κB [12]. КРГ, глюкокортикоиды (ГК), катехоламины и другие участники стрессового ответа подавляют одни и активируют другие механизмы иммунитета во время стресса (рис. 1), что и объясняет разнонаправленные эффекты стресса на возникновение и течение заболеваний, в патогенезе которых участвует иммунная система. Усиленный выброс кортизола по мере развития адаптивного ответа ингибирует выработку КРГ и NF-κB по механизму обратной связи с глюкокортикоидными рецепторами (ГР), парасимпатических нейротрансмиттеров, ФНОα, а также ИЛ10 [12, 13].

Баланс симпатической и парасимпатической систем.

Сбалансированный аллостаз предполагает подавление парасимпатической нервной системы с оперативным возвратом в исходное состояние, причем наиболее высокая постстрессорная активность парасимпатической нервной системы отмечается у лиц, отличающихся высоким уровнем уравновешенности нервных процессов [14].

NF-κB-зависимые провоспалительные цитокины. NF-κB сигнальный путь участвует в передаче информации от активных синапсов к ядру клетки. NF-κB-зависимые факторы, в частности, провоспалительные цитокины ИЛ6, ФНОα, ИЛ1β, играют роль в синаптической пластичности, формировании памяти, пространственной ориентации [15].

При стрессе процессы с участием NF-κB происходят не только в ЦНС, но и на периферии [12, 16]. С. McInnis и соавт. [12] в экспериментах на здоровых добровольцах выявили стресс-индуцированное увеличение экспрессии генов факторов NF-κB сигнального пути, ИЛ6, ИЛ1 в лейкоцитах сосудистого русла. По данным К. O'Connor и соавт. [16], острый стресс приводит к повышению сывороточных уровней ИЛ2β, ИЛ6, ФНОα, ИЛ8.

Крайне важными условиями физиологического аллостаза являются интенсивность и продолжительность продукции провоспалительных цитокинов. По данным метаанализа А. Marsland и соавт. [17], концентрация ИЛ1 в крови повышалась немедленно после стрессового воздействия и достигала максимума к 40–50-й минуте, концентрация ФНОα нарастала до максимума к 30–50-й минуте, затем быстро снижалась, уровень ИЛ6 достигал

максимума в течение 1,5 ч. Через 2 ч концентрации всех цитокинов возвращались к базальному уровню [17]. При формировании нормального адаптивного ответа нарастание уровней цитокинов в ЦНС и в сосудистом русле происходит пропорционально интенсивности острого стресса [17]. У лиц с выраженной способностью когнитивного контроля эмоциональной информации подъемы уровней ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 в слюне после просмотра эмоционального видео были менее выражены по сравнению с лицами того же пола и возраста с низкой способностью критического осмысления увиденного. В то же время подъемы уровней кортизола в слюне в этих подгруппах имели близкие значения [18].

Кортикотропин-релизинг-гормон и иммунная система. Воздействие гипоталамического КРГ на иммунную систему опосредуется гипофизарным АКТГ и, в конечном счете, эффекторами стрессовых реакций – продуцируемыми надпочечниками ГК и катехоламинами. Кроме того, КРГ оказывает прямое иммуносупрессивное действие, наиболее уязвимой мишенью которого являются Т-цитотоксические лимфоциты. Это быстрый эффект: после инфузии КРГ снижение активности цитотоксических лимфоцитов селезенки на 50% отмечается в течение 20 мин, естественных киллеров крови – в течение 1 ч. Введение антител к КРГ животным полностью предотвращает эти эффекты [19, 20].

Следует отметить, что КРГ также присутствует непосредственно в очагах бактериального и асептического воспаления (иммунный КРГ) и участвует в формировании этих очагов. Его источником, вероятно, являются периферические нервы [20]. Под влиянием КРГ происходит стресс-индуцированная дегрануляция тучных клеток [20], что приводит к хорошо известным эффектам гистамина в очаге воспаления – расширению сосудов и отеку тканей (рис. 2). Кроме того, гистамин модулирует активность периферических моноцитов, подавляя секрецию ИЛ12 и ФНО α и стимулируя продукцию ИЛ10, ингибирует продукцию интерферона γ (ИФН γ) Th1-лимфоцитами, но не влияет на выработку ИЛ4 Th2-клонами лимфоцитов, способствуя сдвигу Th1 \rightarrow Th2 [20].

Воздействие глюкокортикоидов и катехоламинов на иммунную систему. При реальной или предполагаемой угрозе жизни ГК модулируют энергетические процессы в клетках и тканях для обеспечения выживания клеток и постстрессового восстановления, а также управляют адаптивным ответом на стресс, ингибируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось [21]. Модулируя активность провоспалительных транскрипционных факто-

ров – белка-активатора AP-1 и NF- κ B, – они ингибируют пролиферацию, миграцию и цитотоксичность лимфоцитов, подавляют секрецию некоторых цитокинов (ИЛ2, ФНО α , ИФН γ) и, стимулируя выработку ИЛ10, усиливают трафик лейкоцитов, одновременно ингибируя многие функции, в том числе синтез медиаторов воспаления [21].

Катехоламины, по-видимому, могут оказывать противовоспалительное действие в ЦНС. Норадреналин ингибировал экспрессию NF- κ B, интерферонового регуляторного фактора 1 (interferon regulatory factor 1 – IRF1) и фосфорилирование STAT1 в культурах клеток микроглии [22]. В культурах клеток и в когортах лиц с острой черепно-мозговой травмой с характерным для нее массивным выбросом катехоламинов воздействие этих стрессовых факторов на β -адренорецепторы, экспрессируемые Th1-, но не Th2-лимфоцитами, приводит к подавлению продукции ИЛ12, ИФН γ . При этом усиливается секреция ИЛ10 и не меняется выработка ИЛ4 [23]. Вследствие цитокин-опосредованного и прямого воздействия катехоламинов происходит выброс естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов в сосудистое русло при одновременном ингибировании их цитотоксических функций, а также подавляются цитотоксическая активность макрофагов, фагоцитоз и бакте-

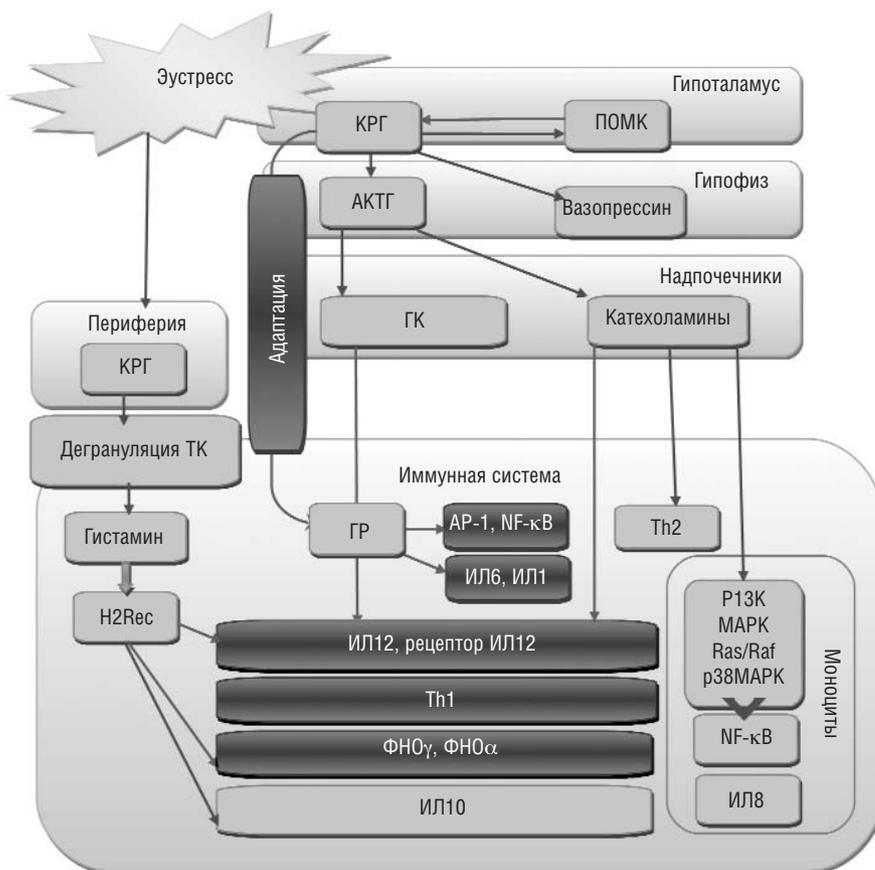


Рис. 1. Эффекторы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и иммунная система под воздействием эустресса: сдвиг баланса Th1 \rightarrow Th2, ингибирование провоспалительных факторов и обратная сигнализация с ГР (адаптация). Темные прямоугольники – ингибирование, более светлые – активация. ПОМК – проопиомеланокортин, ТК – тучные клетки, P13K – фосфоинозитидил-3-киназа, Rec – рецептор, H2Rec – рецептор гистамина H2. АКТГ – адренокортикотропный гормон, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, AP – активаторный протеин

рицидная функция гранулоцитов [23]. Катехоламины ингибируют поликлональную и стимулированную моноклональными антителами к CD3 пролиферацию Т-клеток. Эти эффекты также опосредованы стимуляцией β-адренорецепторов [23].

Эндогенные опиоиды и иммунная система. Сворачивание антистрессового адаптивного ответа запускается эндогенными опиоидами (ЭО) – эндорфинами, энкефалинами и динарфинами, которые обладают анальгетическим эффектом и ингибируют активность стрессовой системы по механизму обратной связи [24]. Секретция гипофизом опиоидных пептидов индуцируется КРГ и катехоламинами и ингибируется ГК, которые, вероятно, блокируют синтез и процессинг предшественников опиоидных пептидов [24]. ЭО подавляют выработку КРГ и норадреналина, а также АКТГ и ГК [25] и, соответственно, отменяют описанные выше эффекты этих факторов на иммунную систему.

Сбалансированная продукция ЭО и адекватная экспрессия опиоидных рецепторов в рамках нормального адаптивного антистрессового ответа повышают порог болевой чувствительности и определяют устойчивость к грядущим стрессам [26].

ЭО продуцируются также гранулоцитами, моноцитами/макрофагами, Т- и В-лимфоцитами в очаге воспаления, в крови, селезенке, лимфатических узлах и в лимфоидной ткани слизистых оболочек [27]. ЭО подавляют функции мононуклеаров крови и способствуют Th1→Th2 сдвигу их активности. Они также снижают активность естественных киллеров, продукцию ИФНγ Т-лимфоцитами и липополисахарид-стимулированную пролиферацию В-лимфоцитов, т. е. в целом действуют как иммуносупрессоры [28]. В ряде экспериментов показано, что воздействие ЭО на макрофаги *in vitro* повышает фагоцитоз патогенов, снижая при этом цитотоксические функции макрофагов. Это приводит к внутриклеточному размножению и персистенции патогенов в организме хозяина. Воздействие ЭО на мышинные спленциты приводит к подавлению продукции ИЛ1β, ИЛ2, ФНОα, ИФНγ, ИЛ10. Кроме того, ЭО подавляют хемотаксис клеток иммунной системы и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов в селезенке и лимфатических узлах [29].

Общие патогенетические механизмы развития дистресса и ревматоидного артрита

При сбалансированном аллостазе усиленный выброс одних факторов ингибирует другие по механизму обратной связи и «успокаивает» острые стрессовые реакции. Любое нарушение в этой цепи регуляции приводит к срыву адаптации, развитию дистресса, хронического стресса и соматизации.

Гиперпродукция NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов.

В экспериментах на животных показано, что головной мозг особей с пассивной стратегией выживания, в отличие от их активных сородичей, отвечает на стресс более выраженной продукцией ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα, причем уровни этих цитокинов остаются высокими к 21-му дню после стрессового воздействия [30]. Для таких особей характерно замедленное постстрессовое снижение концентраций провоспалительных цитокинов в крови [31]. Избыточная и затянутая во времени продукция провоспалительных цитокинов в ЦНС и на периферии в ответ на острое стрессовое воздействие является фактором риска развития хронического депрессивного состояния, тревожных расстройств, агрессии, а также ряда нейropsychических заболеваний [32].

Для РА тоже характерна чрезмерная активация NF-κB и Jak/Stat-сигнальных путей с избыточной и плохо контролируемой продукцией провоспалительных цитокинов за счет аккумуляции точечных мутаций генов этих факторов [33] или воздействия средовых факторов (инфекций) у предрасположенных к развитию РА лиц [34].

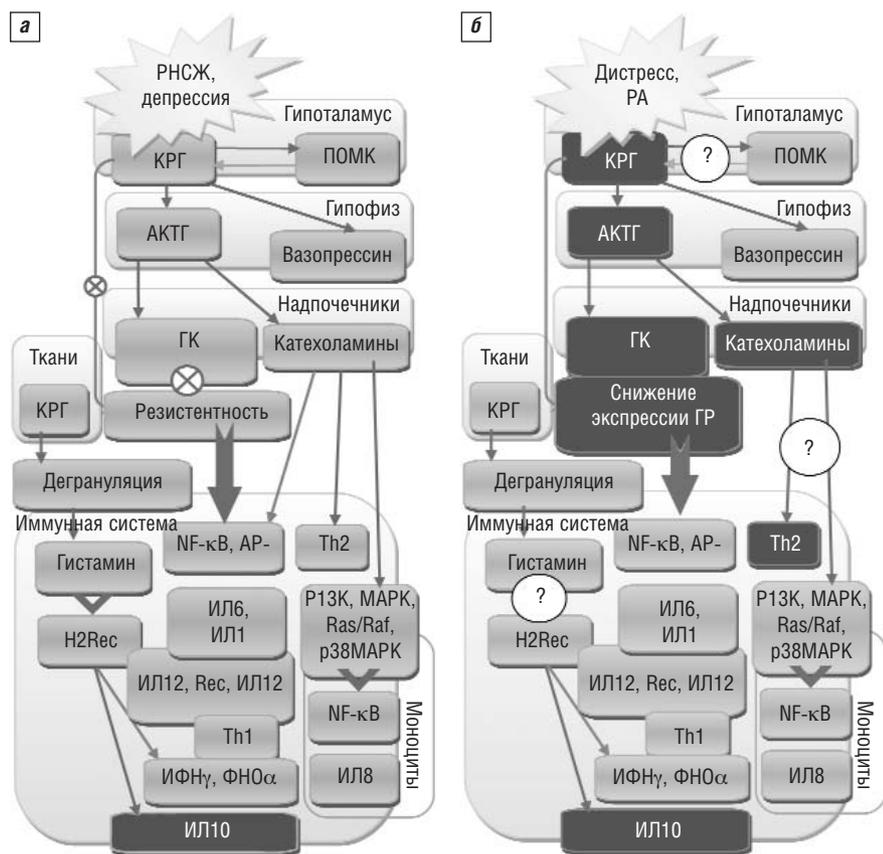


Рис. 2. Реакции ГГН-оси в зависимости от вида стресса. *а* – гиперактивность ГГН-оси при ранних негативных событиях жизни (РНСЖ) и депрессии: стероидорезистентность, отмена обратной связи с ГР и глюкокортикоидной сигнальной системой, стойкое повышение уровней гормонов стресса и отмена сдвига в сторону Th2 за счет активации NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов; *б* – гипоактивность ГГН-оси при дистрессе и РА: снижение уровня гипоталамического КРГ и гормонов стресса, снижение экспрессии ГР и активация NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов. Темные прямоугольники – ингибирование, более светлые – активация. ПОМК – проопиомеланокортин, P13K – фосфоинозитидил-3-киназа, Res – рецептор, H2Res – рецептор гистамина H2

Гиперактивность ГН-оси. В отличие от эустресса, при котором уровни стрессовых гормонов быстро возвращаются к нормальным значениям, у 50% пациентов с депрессией и 80% пациентов с тяжелой депрессией обнаруживалась гиперактивность ГН-оси с повышенными уровнями КРГ, АКТГ и ГК (см. рис. 2, а), вероятно, вследствие нарушения механизма обратной связи с ГР [35].

Гипоактивность ГН-оси. Согласно теории Селье, в своем развитии стресс проходит стадию мобилизации защитных сил, стадию повышения резистентности и либо завершается адаптацией, либо затягивается и приводит к истощению адаптивных механизмов. В последнем случае стресс переходит в декомпенсированную стадию, проявляющуюся клинической депрессией или соматическим заболеванием [3]. Вероятно, в случае неблагоприятного развития антистрессового ответа происходит истощение механизмов образования соответствующих гормонов и нейротрансмиттеров и нарушение механизмов обратной связи между гормонами надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы (см. рис. 2, б). Это приводит к развитию субклинического воспалительного процесса и стойкому, хотя и небольшому повышению уровней провоспалительных цитокинов [36]. Даже умеренный по интенсивности, но длительный психологический стресс приводит к провоспалительным сдвигам в нейроэндокринной системе в связи с отсутствием адекватного ответа со стороны ГН-оси [37]. Эффекты стресса зависят не только от его продолжительности или интенсивности, но и от генетически обусловленных особенностей ГН-оси. Эта зависимость была продемонстрирована в исследованиях на крысах Фишера и Льюиса — двух высокоинбридных линиях, устойчивых (Фишер) и восприимчивых (Льюис) к воспалительным заболеваниям [37]. РА-резистентные крысы Фишера демонстрировали гиперактивный стрессовый ответ. У экстремально восприимчивых к Th1-индуцированным заболеваниям крыс Льюиса антистрессовый ответ ГН-оси был снижен. Дефект ГН-оси у крыс Льюиса был локализован в гипоталамических нейронах, секретирующих КРГ, которые не отвечали на стимуляцию нейротрансмиттерами. Кроме того, у этих животных выявлялись хронический подъем уровня вазопрессина и поведение, напоминающее атипичную депрессию у людей — состояние, характеризующееся низким уровнем гипоталамической секреции КРГ. Таким образом, недостаточный ответ ГН-оси в случае дистресса можно объяснить либо истощением нейроэндокринной системы в результате продолжительного изматывающего стресса, либо дефектами самой ГН-оси.

При РА также продемонстрировано снижение продукции КРГ гипоталамусом — дефект нейроэндокринной регуляции, приводящий к низкой стресс-индуцированной продукции кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ [38]. Сниженная продукция гормонов надпочечников предшествует развитию РА [39], может провоцировать дебют РА у пожилых лиц, женщин в менопаузе и мужчин [40] и находится в обратной корреляции с уровнями ИЛ6 и ФНО α [39].

Дефекты глюкокортикоидных мишеней в тканях. Противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства ГК реализуются только в случае их активного и достаточного взаимодействия с рецепторами в клетках. ГР распространены повсеместно, и их количество определяет чувствительность клеток и тканей к ГК.

Ген ГР — *NR3C1* — существует в единственном варианте, но известно несколько вариантов сплайсинга его мРНК. Сплайсинг ГР α , который преобладает почти во всех тканях и клетках, является лиганд-зависимым фактором ядерной транскрипции. Комплекс ГК—ГР α взаимодействует со специфическими сайтами связывания NF- κ B [41] и ингибирует экспрессию генов NF- κ B-зависимых цитокинов. ГР β экспрессируются в некоторых тканях в значительно более низких концентрациях, не обладают транскрипционной активностью и ингибируют ГР α , возможно, конкурируя за GRE-последовательность [42] и отменяя эффекты ГК [41]. Сплайсинговый вариант ГР α составляет 4–8% от общего количества ГР, но активны лишь 50% этих рецепторов [43]. Изменения баланса ГР α /ГР β могут вносить вклад в формирование резистентности у пациентов с депрессией. Эмоциональные факторы могут влиять на экспрессию гена *NR3C1*. Например, у детенышей мышей материнское вылизывание и груминг изменяли уровень экспрессии ГР путем изменения статуса метилирования промотора гена *NR3C1*, что приводило к изменению реактивности их ГН-оси [44]. Посмертное исследование мозга жертв суицида, переживших эпизоды детской насильственной травмы в анамнезе, показали увеличение уровня метилирования промотора гена *NR3C1* и снижение экспрессии мРНК этих рецепторов [45].

При хронической депрессии изменение функционирования ГР приводит к нарушению обратной связи ГН-оси и к постоянно повышенному уровню КРГ и КС, что было доказано с использованием дексаметазонового теста [46]. Ослабленная ГК-сигнализация не в состоянии обеспечить достаточное ингибирование провоспалительных ядерных транскрипционных факторов. Так, для хронического стресса и депрессии характерна активация NF- κ B и JAK/STAT — двух чрезвычайно важных для РА сигнальных путей [47]. Избыточная экспрессия генов NF- κ B-сигнального пути выявлена и у лиц, подверженных длительному умеренному стрессу вследствие ухода за больными родственниками [47]. В этой группе отмечалось повышение уровня гормонов стресса, воспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ), а также снижение экспрессии генов факторов сигнального пути с ГР, что может отменять характерный для стресса Th1→Th2 сдвиг иммунных реакций. Именно в такой ситуации находятся предрасположенные к развитию РА лица.

При исследовании содержания мРНК в мононуклеарах крови в группе стероид-резистентных больных РА обнаружено значительное увеличение экспрессии ГР β и соотношения ГР α /ГР β , а также повышение доли ГР β протеин-содержащих клеток по сравнению со стероид-чувствительными пациентами [48]. В дополнение к возможным аномалиям экспрессии ГР α , вероятно, обусловленным нарушениями во внутриклеточных сигнальных путях и/или ускоренной утилизацией рецепторов, обнаружены РА-ассоциированные точечные мутации генов ГР β и ГР α [49].

Дисбаланс тонуса симпатической и парасимпатической систем. Недостаточный выброс катехоламинов и/или недостаточное снижение тонуса парасимпатической нервной системы, затянувшийся сдвиг баланса в сторону симпатической импульсации в ЦНС и на периферии могут привести к развитию депрессии [19]. Эксперименты на мышинных моделях с применением ингибиторов холинэстеразы показали, что повышенный базальный уровень холинергических медиаторов в гиппокампе и отсутствие

его снижения после воздействия стрессового фактора уменьшают способность справиться со стрессом [19]. Достоверно подтвержден гипотонус парасимпатической нервной системы у больных РА и лиц, предрасположенных к заболеванию [50]. Метаанализ 40 исследований симпатического/парасимпатического баланса показал наличие парасимпатической дисфункции в 77% публикаций, симпатической — в 53% [51]. В двух исследованиях обнаружен сниженный ответ симпатической нервной системы на стрессовое воздействие у пациенток с низкой активностью РА в пременопаузе и лиц группы риска [52]. Выявлены также нарушения иммуномодулирующей функции катехоламинов — отсутствие Th1→Th2 сдвига продукции цитокинов при воздействии катехоламинов на Т-лимфоциты, а также снижение катехоламин-индуцированного апоптоза В-лимфоцитов больных РА, возможно, обусловленные нарушением рецепцией катехоламинов клетками [53].

Гипопродукция эндогенных опиоидов. Неспособность ответить адекватным повышением продукции ЭО в рамках аллостаза снижает устойчивость к воздействию стресса и способствует развитию дистресса. В большинстве исследований показано снижение уровней ЭО в крови и цереброспинальной жидкости больных РА [54]. Выявлена обратная корреляция уровней ЭО в сыворотке и клетках крови с активностью и тяжестью течения РА [54]. ЭО могут подавлять продукцию ФНО α и ИЛ1 β на уровне экспрессии мРНК, а также продукцию матриксной металлопротеиназы 9 клетками синовиальной оболочки больных РА [55]. Введение β -эндорфина крысам с коллаген-индуцированным артритом подавляло экспрессию мРНК ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ в синовиальной оболочке, отменяло сдвиг Th1/Th2-баланса в сторону Th1 и обрывало или существенно облегчало клинические проявления артрита [56]. В то же время в ревматоидной синовиальной оболочке обнаружены избыточные концентрации продуцируемых лейкоцитами эндорфина и энкефалина, а также гиперэкспрессия мю-опиоидных рецепторов на различных типах клеток [57].

Инфекционная составляющая при стрессе и ревматоидном артрите. Для сбалансированного аллостаза, эволюционирующего от стадии мобилизации к стадии адаптации, характерен Th1→Th2-сдвиг иммунных реакций. Это свидетельствует как минимум об отсутствии какого-либо прямого участия эустресса в развитии такого Th1-опосредованного заболевания, как РА, тогда как при дистрессе этот сдвиг может отменяться и даже изменять направление

(см. рис. 2). Однако индуцированные эустрессом сдвиги в иммунной системе могут иметь серьезные последствия для восприимчивости организма к инфекциям [58]. В ряде исследований показана связь стресса с инфекциями, вызванными риновирусами 2, 9, 14-го типов, респираторно-синцитиальным вирусом, коронавирусом 229E-типа, парвовирусами [58, 59], герпес-вирусами [59]. Результаты исследований, проводимых нашим научным коллективом, свидетельствуют о возможной роли часто рецидивирующих острых респираторных вирусных инфекций в возникновении РА и в поддержании его активности [34, 60]. Однако вряд ли единичный эпизод реактивации инфекции, индуцированный нормальным ответом на острый стресс, провоцирует развитие РА, разве что этот эпизод будет последней каплей в череде провокаций иммунной системы генетически предрасположенного к заболеванию организма.

Заключение

При детальном анализе выявляется определенный синергизм механизмов развития дистресса, депрессии и РА. Среди них ярко выделяются: избыточная активация NF- κ B-сигнального пути с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, особенности функционирования ГГН-оси со сниженной продукцией ГК, снижение экспрессии ГР с развитием стероидорезистентности. Эти особенности также могут отменить или ослабить Th1→Th2-сдвиг при остром стрессе и способствовать развитию дистресса. Дистресс может приводить к дисбалансу симпатической и парасимпатической систем еще в доклинической стадии РА. Можно предположить, что у лиц группы риска развития этого заболевания минимальные и, возможно, малозаметные для индивидуума стрессовые ситуации, периодически провоцирующие продолжительную продукцию провоспалительных цитокинов, могут в конце концов привести к развитию ревматического заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (№. 17-15-01099). 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. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J.* 2008;275(18):4456-62. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06581.x
2. Arleevskaya M, Kravtsova O, Lemerle J, et al. How Rheumatoid Arthritis Can Result from Provocation of the Immune System by Microorganisms and Viruses. *Frontiers in Microbiology.* 2016; 7:1296. doi: 10.3389/fmicb.2016.01296
3. Горизонтов ПД. Гомеостаз. Москва: Медицина; 1981. 576 с. [Gorizontov PD. *Gomeostaz* [Homeostasis]. Moscow: Meditsina; 1981. 576 p. (In Russ.)]
4. Korshunov NI, Grigor'eva EA, Kapustina LV, et al. The problems, mental disorders and quality of life of rheumatoid arthritis patients. *Ter Arkh.* 1991;63(8):100-4.
5. Hanly J, Fisk J, McCurdy G. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1459-66.
6. Lu M, Guo H, Lin M, et al. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Scientific Reports.* 2016;6(1):20647. doi: 10.1038/srep20647
7. Farmer A, Korszun A, Owen M, et al. Medical disorders in people with recurrent depression. *Brit J Psychiatry.* 2008;192(05):351-5. doi: 10.1192/bjp.bp.107.038380
8. Van't Land H, Verdurmen J, ten Have M, et al. The association between arthritis and psychiatric disorders; results from a longitudinal population-based study. *J Psychosomat Res.* 2010;68(2):187-93. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.011

9. Söderlin M, Bergsten U, Svensson B, for the BARFOT study group. Patient-reported events preceding the onset of rheumatoid arthritis: Possible clues to aetiology. *Musculoskeletal Care*. 2010;9(1):25-31. doi: 10.1002/msc.193
10. Rezvani A, Aytüre L, Arslan M, et al. Affective temperaments in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(1):34-8. doi: 10.1111/1756-185X.12033
11. Gadek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, et al. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1655-62. doi: 10.1016/S1734-1140(13)71527-5
12. McInnis C, Wang D, Gianferante D, et al. Response and habituation of pro- and anti-inflammatory gene expression to repeated acute stress. *Brain Behav Immun*. 2015;46:237-48. doi: 10.1016/j.bbi.2015.02.006
13. Szabo Y, Newton T, Miller J, et al. Acute stress induces increases in salivary IL-10 levels. *Stress*. 2016;19(5):499-505. doi: 10.1080/10253890.2016.1206885
14. Щербатых ЮВ. Влияние параметров высшей нервной деятельности студентов на характер протекания экзаменационного стресса. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2000;(6):959-65 [Shcherbatykh YuV. The influence of the parameters of the higher nervous activity of students on the nature of the exam stress. *Zhurnal Vysshey Nervnoy Deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2000;(6):959-65 (In Russ.)].
15. Snow W, Stoesz B, Kelly D, et al. Roles for NF- κ B and Gene Targets of NF- κ B in Synaptic Plasticity, Memory, and Navigation. *Mol Neurobiol*. 2013;49(2):757-70. doi: 10.1007/s12035-013-8555-y
16. O'Connor K, Johnson J, Hansen M, et al. Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Res*. 2003;991(1-2):123-32. doi: 10.1016/j.brainres.2003.08.006
17. Marsland A, Walsh C, Lockwood K, et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208-19. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011
18. Shields G, Kuchenbecker S, Pressman S, et al. Better cognitive control of emotional information is associated with reduced pro-inflammatory cytokine reactivity to emotional stress. *Stress*. 2016;19(1):63-8. doi: 10.3109/10253890.2015.1121983
19. Fernandes S, Koth A, Parfitt G, et al. Enhanced cholinergic tone during the stress induce a depressive-like state in mice. *Behav Brain Res*. 2018;347:17-25. doi: 10.1016/j.bbr.2018.02.044
20. Theoharides T, Spanos C, Pang X, et al. Stress-induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin-releasing hormone-mediated effect. *Endocrinology*. 1995;136(12):5745-50. doi: 10.1210/endo.136.12.7588332
21. Herman J, McKlveen J, Solomon M, et al. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(4):292-8. doi: 10.1590/S0100-879X2012007500041
22. Ishii Y, Yamaizumi A, Kawakami A, et al. Anti-inflammatory effects of noradrenaline on LPS-treated microglial cells: Suppression of NF κ B nuclear translocation and subsequent STAT1 phosphorylation. *Neurochem Int*. 2015;90:56-66. doi: 10.1016/j.neuint.2015.07.010
23. Elenkov I, Chrousos G. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metabolism*. 1999;10(9):359-68. doi: 10.1016/S1043-2760(99)00188-5
24. Bicknell R. Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurons. *J Endocrinol*. 1985;107(3):437-46. doi: 10.1677/joe.0.1070437
25. Pfeiffer A, Herz A. Endocrine Actions of Opioids. *Horm Metabol Res*. 1984;16(08):386-97. doi: 10.1055/s-2007-1014801
26. Henry M, Gendron L, Tremblay M, et al. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plast*. 2017;2017:1-11. doi: 10.1155/2017/1546125
27. Plein L, Rittner H. Opioids and the immune system – friend or foe. *Brit J Pharmacol*. 2017;175(14):2717-25. doi: 10.1111/bph.13750
28. Ninkovic J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids*. 2011;45(1):9-24. doi: 10.1007/s00726-011-1163-0
29. McLaughlin P, McHugh D, Magister M, et al. Endogenous opioid inhibition of proliferation of T and B cell subpopulations in response to immunization for experimental autoimmune encephalomyelitis. *BMC Immunol*. 2015;16(1):24. doi: 10.1186/s12865-015-0093-0
30. Joana P, Amaia A, Arantza A, et al. Central immune alterations in passive strategy following chronic defeat stress. *Behav Brain Res*. 2016;298:291-300. doi: 10.1016/j.bbr.2015.11.015
31. Pertsov S, Koplík E, Stepanyuk V, et al. Blood Cytokines in Rats with Various Behavioral Characteristics during Emotional Stress and Treatment with Interleukin-1 β . *Bull Exper Biol Med*. 2009;148(2):196-9. doi: 10.1007/s10517-009-0668-y
32. Aschbacher K, Epel E, Wolkowitz O, et al. Maintenance of a positive outlook during acute stress protects against pro-inflammatory reactivity and future depressive symptoms. *Brain Behav Immun*. 2012;26(2):346-52. doi: 10.1016/j.bbi.2011.10.010
33. Swierkot J, Nowak B, Czarny A, et al. The Activity of JAK/STAT and NF- κ B in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Clin Exper Med*. 2016;25(4):709-17. doi: 10.17219/acem/61034
34. Arleevskaia M, Shafigullina A, Filina Y, et al. Associations between Viral Infection History Symptoms, Granulocyte Reactive Oxygen Species Activity, and Active Rheumatoid Arthritis Disease in Untreated Women at Onset: Results from a Longitudinal Cohort Study of Tatarstan Women. *Frontiers Immunol*. 2017;8:1725. doi: 10.3389/fimmu.2017.01725
35. Anacker C, Zunszain P, Carvalho L, Pariante C. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):415-25. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.03.007
36. Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, et al. Childhood abuse and inflammatory responses to daily stressors. *Ann Behav Med*. 2012;44(2):287-92. doi: 10.1007/s12160-012-9386-1
37. Chrousos G, Torpy D, Gold P. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implications. *Ann Intern Med*. 1998;129(3):229. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012
38. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical and Gonadal Functions in Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;992(1):107-17. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03142.x
39. Straub R, Paimela L, Peltomaa R, et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):654-62. doi: 10.1002/art.10177
40. Masi A, Rehman A, Chatterton R, et al. Controlled Cohort Study of Serum Gonadal and Adrenocortical Steroid Levels in Males Prior to Onset of Rheumatoid Arthritis (pre-RA): A Comparison to pre-RA Females and Sex Differences among the Study Groups. *Intern J Rheumatol*. 2013;2013:1-11. doi: 10.1155/2013/284145
41. Neeck G, Klüter A, Dotzlaw H, et al. Involvement of the Glucocorticoid Receptor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966(1):491-5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04252.x
42. Fruchter O, Kino T, Zoumakis E, et al. The Human Glucocorticoid Receptor (GR) Isoform β Differentially Suppresses GR α -Induced Transactivation Stimulated by Synthetic Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2005;90(6):3505-9. doi: 10.1210/jc.2004-1646

43. Duma D, Jewell C, Cidlowski J. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;102(1-5):11-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.009
44. Weaver I, Cervoni N, Champagne F, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847-54. doi: 10.1038/nn1276
45. McGowan P, Sasaki A, D'Alessio A, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):342-8. doi: 10.1038/nn.2270
46. Stockman J. Association of FKBP5 Polymorphisms and Childhood Abuse With Risk of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Adults. *Yearbook Pediatr.* 2009;2009:103-4. doi: 10.1016/S0084-3954(08)79072-9
47. Miller G, Murphy M, Cashman R, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain Behav Immun.* 2014;41:191-9. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.016
48. Kozaci D, Chernajovsky Y, Chikanza I. The differential expression of corticosteroid receptor isoforms in corticosteroid-resistant and -sensitive patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;46(4):579-85. doi: 10.1093/rheumatology/ke1276
49. Van Oosten M, Dolhain R, Koper J, et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R159. doi: 10.1186/ar3118
50. Koopman F, Tang M, Vermeij J, et al. Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *EBioMedicine.* 2016;6:231-7. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.029
51. Adlan A, Lip G, Paton J, et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis – A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):283-304. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.003
52. Rovensky J, Imrich R, Penesova A, et al. Adrenomedullary Response to Hypoglycemia in First-degree Relatives of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1148(1):552-5. doi: 10.1196/annals.1410.070
53. Wahle M, Hanefeld G, Brunn S, et al. Failure of catecholamines to shift T-cell cytokine responses toward a Th2 profile in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R138. doi: 10.1186/ar2028
54. Elbeialy A, Elbarbary M, Kamel M. Peripheral Beta-Endorphin in Rheumatoid Arthritis: A Correlation with the Disease Activity. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(2):88-91. doi: 10.3109/03009749709115824
55. Takeba Y, Suzuki N, Kaneko A, et al. Endorphin and enkephalin ameliorate excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2176-83.
56. Yin H, Zhang F, Yu M, et al. Beta-Endorphin Ameliorates Synovial Cell Hyperfunction in the Collagen-Induced Arthritis Rat Model by Specific Downregulation of NF-kappa B Activity. *Neuroendocrinology.* 2005;81(1):10-8. doi: 10.1159/000084828
57. Mousa S, Straub R, Schafer M, Stein C. Beta-endorphin, Met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):871-9. doi: 10.1136/ard.2006.067066
58. Maxwell L, Barrett B, Chase J, et al. Self-Reported Mental Health Predicts Acute Respiratory Infection. *WMIJ.* 2015;114(3):100-4.
59. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Oral Microbiol.* 2013;5(1):22766. doi: 10.3402/jom.v5i0.22766
60. Arleevskaya M, Gabdoulkhakova A, Filina Y, et al. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005254. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005254

Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей

Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И.

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

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

Контакты: Данил Маркович Кудинский; Jet56@yandex.ru

Contacts: Danil Kudinsky; Jet56@yandex.ru

Поступила 26.11.18

В статье обсуждаются возможности и поиск оптимальной концепции диагностики остеоартрита (ОА) суставов кистей. Представлены данные многочисленных исследований с акцентом на сравнение чувствительности и специфичности основных методик при данном виде патологии – стандартной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Определение самых ранних симптомов ОА позволяет заблаговременно прогнозировать развитие заболевания и приступить к его терапии. Сужение суставной щели – наиболее ранний рентгенологический симптом ОА, обусловленный потерей суставного хряща, которая наблюдается на поздних стадиях. МРТ, в отличие от рентгенографии, дает возможность визуализации суставного хряща, жидкости в полости сустава, отеков костного мозга и мягких тканей, но является более дорогостоящим и затратным по времени методом. Основная сложность заключается в отсутствии на данный момент стандартизированной системы оценки проявлений ОА суставов кистей по данным МРТ, а также недостаточным объемом приведенных в этой области исследований.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; рентгенография суставов кистей; магнитно-резонансная томография суставов кистей; дистальные межфаланговые суставы кистей; проксимальные межфаланговые суставы кистей; сужение суставной щели; остеофиты; отек костного мозга; классификация Kellgren и Lawrence; система оценки ОНОА-MRI.

Для ссылки: Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):91-99.

COMPARISON OF RADIOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF HAND OSTEOARTHRITIS Kudinsky D.M., Smirnov A.V., Alekseeva L.I.

The article discusses the possibilities and search for the optimal concept of diagnosis of hand osteoarthritis (OA). The data of numerous studies with focus on the comparison of sensitivity and specificity of the main techniques in this type of pathology – standard radiography and magnetic resonance imaging (MRI) are presented. Determination of the earliest symptoms of OA allows to predict the development of the disease and begin its therapy. The joint space narrowing due to the loss of articular cartilage is the earliest radiological symptom of OA, which is observed in the advanced stage of the disease. MRI, unlike radiography, makes it possible to visualize the articular cartilage, fluid in the joint cavity, bone marrow edema and soft tissues, but it is more expensive and time-consuming method. At present the main difficulty lies in the absence of a standardized system for assessing the MRI hand OA manifestations, as well as insufficient number of investigations in this area.

Keywords: hand osteoarthritis; x-rays of hand joints; magnetic resonance imaging of hand joints; distal interphalangeal joints of the hands; the proximal interphalangeal joints of the hands; narrowing of the joint space; osteophytes; bone marrow edema; classification of Kellgren and Lawrence; system of evaluation of the OHOA-MRI.

For reference: Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Comparison of radiography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of hand osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):91-99 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-91-99

Распространенность остеоартрита суставов кистей и актуальность ранней диагностики

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. Это одна из наиболее важных и распространенных нозологических форм костно-мышечной патологии во всех странах [1, 2]. Заболеваемость ОА возрастает с увеличением распространенности избыточной массы тела среди населения, продолжитель-

ности жизни и количества пожилых людей в популяции. ОА не является обязательным следствием старения, но само старение – это один из важнейших факторов риска (ФР) развития ОА. По данным, представленным R.C. Lawrence и соавт. [3], E. Vagge и соавт. [4], после 65 лет рентгенологические признаки ОА в США встречаются у 80%, а в западных странах – у 29–76% населения [5]. Распространенность ОА продолжает увеличиваться. По данным I.F. Petersson и соавт. [6], ОА суставов кистей (СК) встречался у 10% лиц в возрастной категории 40–49 лет и у 92% лиц старше 70 лет. Типичными для ОА проявлениями являются поражение коленных (КС) и тазобедренных (ТБС) суставов, однако в патологический процесс могут вовле-

каться и мелкие СК, а по данным D. Pereira и соавт. [7] ОА СК по частоте занимает первое место. Согласно результатам исследований V.C. Kuhn и соавт. [8], ОА СК является маркером генерализованного ОА. В исследовании Ages-Reykjavik Study H. Jonsson и соавт. [9] у 5250 пациентов в возрасте от 66 до 96 лет увеличение тяжести течения ОА сопровождалось повышением вероятности эндопротезирования коленного сустава. Эта связь была одинаково выражена для мужского и женского пола и не зависела от индекса массы тела (ИМТ).

Остеоартрит суставов кистей

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. диагноз ОА СК может быть поставлен на основании наличия боли и/или скованности в кистях, а также трех из четырех нижеперечисленных симптомов: увеличения в объеме как минимум двух из 10 суставов [дистальных межфаланговых суставов (ДМФС), проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС), пястно-фаланговых суставов (ПФС) II пальцев, ДМФС, ПМФС III пальцев, I запястно-пястных суставов (ЗПС) обеих кистей] или любых двух ДМФС обеих кистей, припухание менее чем трех ПФС, а также деформация хотя бы одного из 10 указанных суставов.

В настоящее время принято выделять несколько форм ОА СК: эрозивную (ЭОА), отличающуюся наиболее агрессивным течением и наличием умеренно выраженного воспалительного компонента, ОА суставов основания большого пальца (I ЗПС, трапециевидно-ладьевидного сустава), ОА межфаланговых суставов (узелковая и неузелковая формы) и широко распространенную генерализованную форму ОА [10]. Однако данное деление на фенотипы до настоящего момента условно остается и предметом дискуссии в литературе. В большинстве случаев ОА СК представлен поражением I ЗПС, ПМФС и ДМФС кистей, реже – трапециевидно-ладьевидного сустава [11].

ФР развития ОА СК являются женский пол, возраст старше 40 лет, период менопаузы, наследственность, ожирение, высокая минеральная плотность кости (МПК), нарушение стабильности сустава, а также хирургические вмешательства на кистях в анамнезе [12]. При анализе данных Роттердамской когорты М. Наага [13] отмечает, что повышенный ИМТ, курение и физическая работа являются ФР развития ОА. Ожирение признано ФР развития костно-мышечной патологии в целом и было сильнее выражено у лиц женского пола. Одним из важных звеньев патогенеза воспалительного процесса при ОА СК является повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), который отмечается у женщин, больных ОА, и является предиктором заболевания в течение 4 лет, предшествующих его началу. По результатам Роттердамского исследования М. Наага и соавт. [13] было обнаружено, что ИМТ >35 кг/м² повышал в 2 раза риск развития ОА в любом из суставов пальцев кистей, причем для более тяжелых форм было характерно наличие механических факторов в анамнезе. Ранее считалось, что покой и отказ от физического труда могут благотворно влиять на течение болезни. Однако при такой тактике ведения больного развивается функциональная недостаточность, которая приводит к еще большему снижению физической активности и формированию избыточной массы тела. Низкий уровень физиче-

ской активности способствует снижению мышечной силы и нарушению стабильности сустава. Он также является ФР ОА.

Методы обследования при остеоартрите суставов кистей

Патогномоничных лабораторных признаков ОА не существует. Более значимыми являются методы визуализации, однако выявленных с их помощью изменений недостаточно для постановки диагноза ОА. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и традиционная рентгенография являются информативными методиками, их результаты учитываются при наличии характерной клинической картины заболевания (постепенное начало болей, усиление болей при физической нагрузке, припухлость сустава без воспалительных изменений, таких как боль в покое при появлении воспалительного компонента; ограничение объема движений в суставе, скованность <30 мин. Характерные для ОА рентгенологические изменения встречаются чаще клинических симптомов.

Рентгенография

Стандартная рентгенография является методом выбора для диагностики ОА [14]. Она позволяет получить двухмерное изображение костных изменений в суставах. Рентгенография при ОА СК используется для подтверждения диагноза, оценки тяжести поражения суставов, при необходимости предстоящего оперативного вмешательства. Основными рентгенологическими симптомами ОА, выявляемыми на рентгенограммах, являются: остеофиты (ОФ), субхондральный остеосклероз (СО), сужение суставной щели (ССЩ), кистовидные просветления костной ткани, деформации суставных поверхностей. В целом ОА относится к медленно прогрессирующим заболеваниям [15, 16], хотя I.K. Naugen и соавт. [17] указывают на возможное ускоренное прогрессирование при ЭОА.

Основные рентгенологические проявления остеоартрита

ОФ являются рентгенологическим диагностическим критерием ОА. ОФ при ОА образуются на краях суставных поверхностей [18], легко визуализируются на стандартной рентгенограмме в переднезадней и боковой проекциях и располагаются в местах прикрепления связок к костям (энтезисах).

ССЩ является рентгенологическим диагностическим критерием ОА и учитывается при оценке динамики рентгенологических изменений в клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности препаратов для лечения ОА [19]. Так как хрящ не виден на рентгенограмме, его толщина оценивается по расстоянию между суставными поверхностями костей (величине суставной щели – СЩ). Следовательно, уменьшение этого расстояния может использоваться как косвенный показатель потери хрящевой ткани [20]. В результате деформаций кисти или при неверной укладке во время проведения исследования рентгенологическая картина может искажаться. Неверная трактовка рентгенологических данных и отсутствие своевременного распознавания диагностических находок являются причинами позднего выявления патогномоничных изменений. В дальнейшем формируются эрозии суставов пальцев,

ведущие к «ложному расширению» СЩ при прогрессировании заболевания [21]. Процессы формирования ОФ и СО могут не совпадать хронологически, так как богатое кровоснабжение обуславливает замедленное рентгенологическое прогрессирование [22–26]. Пока не установлено, в какой последовательности поражаются краевые области суставных поверхностей костей, формирующих сустав, и субхондральные отделы кости, ассоциированные с суставным хрящом. Однако ключевое значение для развития характерных для ОА морфологических изменений в суставах кистей, как и в КС, могут иметь нарушения, возникающие в «зоне кальцинированного хряща», кортикальной пластине и подлежащей области губчатой костной ткани.

Узелки Гебердена (УГ) чаще возникают у женщин с неблагоприятной наследственностью в период менопаузы. УГ относятся к поздним проявлениям болезни и на ранней ее стадии для диагностики ОА большого значения не имеют. УГ могут определяться как при первичном, так и при вторичном ОА (например, после травмы). Состояние характеризуется нарастающей тугоподвижностью в суставе, позже появляется припухлость мягких тканей по боковым поверхностям сустава, сопровождающаяся чувством жжения, покалывания в суставе. В дальнейшем при прогрессировании изменений появляется ограничение движений в ДМФС и девиации (боковые подвывихи) дистальных фаланг [27].

Узелки Бушара (УБ) образуются в ПМФС кисти. Располагаются тоже на боковой поверхности сустава, практически не встречаются без поражения ДМФС. Пораженный палец принимает веретенообразную форму [27]. A.L. Tap и соавт. [28] предполагают, что на месте воспалительных очагов в слабых точках суставной капсулы появляются заостренные образования, которые впоследствии в процессе ossификации становятся плотными костными узелками. Характерные слабые точки в суставной капсуле расположены между коллатеральными связками и сухожилием разгибателя. Во многом это объясняет клинические проявления узелкового ОА.

СО представляет собой уплотнение суставных поверхностей (понижение рентгеновской прозрачности) в субхондральных отделах за счет склерозирования и последующего ремоделирования костных трабекул. В исследованиях J.C. Buckland-Wright и соавт. [29–31] СО встречался на самых ранних стадиях. В ходе прогрессирования заболевания у 2/3 пациентов наблюдалось утолщение кортикальной пластины, у 1/3 – ее истончение. Присутствие сходных изменений в межфаланговых суставах и суставах запястья отражает системный характер поражения [32, 33]. В патологически измененных областях была выявлена усиленная васкуляризация, которая является следствием воспалительных изменений и, возможно, приводит к внутрикостному венозному тромбозу и локальной ишемии кости, а затем к последовательным репаративным процессам [27, 34]. Новообразованная кость уступает здоровой костной ткани по МПК [35]. Сходные изменения обнаружены и в более крупных суставах [36, 37].

Эрозии СК при ОА встречаются у женщин в постменопаузе. Первые ЭОА была упомянута в 1952 г. I.H. Kellgren и R. Moore [38]. Рентгенологические изменения, характерные для данного варианта заболевания, были описаны в 1961 г. D.C. Crain и D.C. Washington [39],

которые охарактеризовали ее как тяжелую воспалительную форму ОА с вовлечением ДМФС и ПМФС кистей, ведущую к неизбежной деформации пальцев кистей, а термин «ЭОА» был предложен J.V. Peter и соавт [40] в 1966 г. ЭОА начинается с появления боли и утренней скованности в ДМФС еще до вовлечения ПМФС кистей. Затем могут вовлекаться и более крупные суставы. Важной особенностью ЭОА является вовлечение сразу нескольких суставов кисти – последовательно ДМФС, ЗПС, ПМФС и ПФС [41]. Эрозии ДМФС формируются в центральной части сустава и сопровождаются образованием ОФ по краям суставных поверхностей. На рентгенограмме эти изменения создают контур в виде «крыльев чайки». Реже развиваются эрозивные изменения ПМФС кистей по типу «зубьев пилы» (другое название – «крошащиеся эрозии») [42–44]. Иногда аналогичные изменения встречаются в суставах I пальца кисти. В то время как ССЩ, УГ, УБ, ОФ характерны для генерализованной формы ОА, типичные центральные эрозии являются главным критерием для постановки диагноза ЭОА. Отдельные исследователи отмечают, что формирование вышеописанных эрозий приводит со временем к развитию подвывихов, а иногда и к анкилозированию суставов [45, 46]. F. Cavasin и соавт. [47] при обследовании 640 пациентов (средний возраст – 65 лет), выявили ОА СК у 200 из них. У 14 из этих 200 больных (7%) диагностирован ЭОА. Все 14 – женщины, их средний возраст составил 54 года. При ЭОА встречаются и краевые эрозии, локализующиеся в местах прикрепления связок к эпифизам фаланг пальцев, однако данных в литературе недостаточно, а их значение не изучено [48]. Существует прямая зависимость между выраженностью боли и наличием эрозий при ОА СК, но развитие эрозий, по крайней мере частично, может быть связано с нагрузкой на суставы. M.C. Kortekaas и соавт. [49] показали, что ССЩ и ОФ связаны с истончением суставного хряща и не зависят друг от друга и от наличия синовиита. Так как хрящ не имеет нервных окончаний, он не может быть источником боли. Источниками боли при ОА являются другие структуры, в частности, кость, нагрузка на которую растет за счет нарушения функции хряща. Боль при ОА зависит не только от структурных перестроек в кости, но и от болевого порога и выраженности воспаления у данного индивида. Вероятно, наиболее чувствительным методом оценки прогрессирования структурных изменений в кисти при ОА является определение ширины СЩ, что предстоит доказать в будущем.

Кистовидные просветления костной ткани являются следствием ремоделирования кости на фоне потери трабекулярной структуры в сочетании с процессом склерозирования кости, который выявляется в виде участков повышенной плотности костной ткани вокруг кисти на рентгенограмме. При этом количество и размер кист не имеют прямой корреляции с ССЩ, они могут появляться и до возникновения дефекта суставного хряща. Зоны остеосклероза, окружающие кисту, характеризуются усиленным истончением субхондральной пластинки и трабекул, что может быть ошибочно воспринято как следствие травмы кости [50]. Чаще поражаются ДМФС и основание I пальца, в меньшей степени ПМФС.

Во Фраммингемском исследовании I.K. Naugen и соавт. [42] выполняли снимки кистей пациентам с ОА в прямой и боковой проекциях на момент начала исследу-

дования и через 9 лет с целью выяснения распространенности рентгенологических изменений СК. Стадии рентгенологических изменений ОА оценивались по классификации Kellgren и Lawrence 1957 г. [45]. Рентгенологически диагноз ОА верифицировался при наличии изменений, соответствующих как минимум II стадии, ЭОА — при сочетании этих изменений с выявлением центральных эрозий, а клинический диагноз ОА ставился при наличии II стадии или выше в сочетании с болью и скованностью в суставах. Средний возраст пациентов составил 58 лет. Рентгенологические изменения в кистях наблюдались у 44,2% женщин и у 37,7% мужчин, тогда как клинические проявления имелись лишь у 9,9% женщин и 3,3% мужчин, а ЭОА — у 15,9 и 8,2% соответственно. Через 9 лет прогрессирование заболевания наблюдалось более чем у 90% пациентов. ОА ПФС чаще встречался у мужчин, а ОА ДМФС, ПМФС и суставов основания I пальца кисти — у женщин. ЭОА чаще выявлялся у больных с ранее неэрозивной формой ОА СК (17,3% женщин, 9,6% мужчин). Поражение ПФС чаще было изолированным и ассоциировалось с большей нагрузкой на данные суставы при хватательных движениях. Суставы основания I пальца кисти чаще поражались на правой руке, в силу особенностей конфигурации данный сустав зачастую оказывается недостаточно стабильным, что является причиной возникновения подвывихов при ослаблении стабилизирующего действия связочного аппарата, а гипермобильность и подвывихи — это ФР ОА. В исследовании была установлена прямая связь между старением популяции и заболеваемостью ОА (его частота увеличивалась пропорционально старению в популяции), при этом рентгенологические изменения встречались чаще клинических, т. е. отсутствовала прямая связь между рентгенографическими и клиническими проявлениями заболевания [42, 51].

В исследовании М. Наага [13] у женщин ОА во всех возрастных группах встречался чаще (48,1%), чем у мужчин (44,1%), в частности, симметричный ОА ДМФС — в 20,6 и 10,2%, ОА ЗПС — в 15 и 7%, УГ — в 13,4 и 4,6% случаев соответственно, что подтверждает связь ОА с полом и возрастом. Она, вероятно, может быть обусловлена особенностями метаболизма хрящевой ткани у лиц женского пола. Эти особенности, по-видимому, определяются влиянием генетических факторов. Развитие ОА может ускоряться в результате возрастного снижения уровня гормонов, ведущего к нарушению регуляции процессов дегенерации и регенерации хряща. Функция кисти при ОА нарушается преимущественно у пациентов старших возрастных категорий. Связь ОА с механическими факторами отмечалась только у женщин.

R. Altman и соавт. [11] анализировали рентгенограммы 100 пациентов с идиопатическим ОА кистей и 99 пациентов из контрольной группы (куда были включены пациенты с болью в СК, вызванной другими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит — РА — или спондилоартрит — СпА). Эрозии у пациентов с ОА СК в 47% случаев выявлялись в ДМФС, в 28% — в ПМФС, в 13% — в ПФС и в 14% — в ЗПС. Боль наиболее часто (41%) локализовалась в ПМФС и I ЗПС (40% случаев), в 45% случаев она являлась основной жалобой. Деформации чаще всего выявлялись в ДМФС (58%). Тем не менее производственный или иной травматизм редко являлся причиной обращения. Около 48% больных ОА СК имели также ОА КС. На-

иболее характерным симптомом для пациентов с ОА СК являлось увеличение в объеме пораженных суставов, наиболее выраженное во II и III ПМФС, чаще правой кисти, и ДМФС, наиболее часто II ДМФС правой кисти (80%) и II ДМФС левой кисти (71%). Наименее часто встречались деформация ПФС и припухание I ЗПС. Не было отмечено различий между обеими группами по объему движений; теносиновиты сгибателей были редки для обеих групп. Рентгенологические симптомы не имели в данном исследовании ни достаточной чувствительности, ни специфичности. Наибольшую чувствительность и специфичность имели ОФ.

В Роттердамском исследовании S. Dahaghin и соавт. [52] было показано, что для ОА СК одновременное вовлечение нескольких суставов более характерно, нежели изолированное поражение одного сустава. Суммарно в исследование было включено 3906 пациентов (из них 53,8% — женщины, 46,2% — мужчины, средний возраст 66,6 года). Диагноз ОА СК устанавливался при наличии рентгенологических изменений, соответствующих более чем II стадии по классификации Kellgren и Lawrence в любых двух группах суставов правой или левой кисти. ДМФС поражались у 47,3% больных, суставы основания I пальца кисти — у 35,8%, ПМФС — у 18,2% и ПФС — у 8,2% соответственно. Рентгенографические признаки ОА СК хотя бы в одном суставе имели 67% женщин и 54,8% мужчин, что фактически означает наличие в общей популяции людей в возрасте 55 лет и старше дегенеративных изменений хрящевой ткани и субхондральной пластины. У 97% пациентов из общего числа боль в СК присутствовала больше месяца. Наиболее сильная связь с болью отмечалась при поражении суставов основания I пальца кисти. Интенсивность боли при ОА зависит от количества пораженных суставов, тяжести поражения и генерализацией процесса в целом. Только генерализованная форма показала значимую корреляцию с дисфункцией суставов. Более чем в 80% случаев ОА ПФС сочетался с ОА других групп суставов кистей.

В исследовании С.К. Vinicius и соавт [8] 45 из 195 включенных пациентов имели ОА кистей, однако в исследовании не использовалась рентгенография кистей. Из анамнестических данных и физикального осмотра учитывались изменения в I ЗПС, девиации и УГ/УБ в ПМФС и ДМФС, боль в СК, туннельный синдром, скованность и деформация суставов. ОА СК чаще встречался у пациентов, имеющих ОА КС, преимущественно у пожилых, что позволяет говорить о системном характере поражения суставов. Однако М. Наага [13] указывает, что при анализе данных Роттердамского исследования связи между ОА кистей и ОА больших опорных суставов выявлено не было, хотя она описана в предыдущих исследованиях. В Baltimor Longitudinal Study S.U. Ко и соавт. [53] обнаружили связь между выраженностью патологии пораженных ОА ДМФС, ПМФС, ЗПС и КС при ОА.

Классификация Kellgren и Lawrence

Это наиболее часто и широко используемая система оценки рентгенологических изменений при ОА [45]. Авторы описали пять стадий (от 0 до 4):

0 — изменений нет;

1 — минимальные (сомнительные) изменения, небольшие ОФ или незначительные ССШ;

- 2 — небольшие изменения, небольшие ОФ и незначительные ССЩ, редко может выявляться небольшой СО;
- 3 — умеренные изменения, умеренные ОФ и ССЩ, небольшой или умеренный СО и неровность суставных поверхностей;
- 4 — выраженные изменения, крупные множественные ОФ, резко выраженные ССЩ, выраженный СО, неровность суставных поверхностей, деформации эпифизов костей.

Классификация неоднократно подвергалась критике за чрезмерное внимание к ОФ, так как суставы, в которых присутствует СО или ССЩ, не могут считаться пораженными ОА, пока не обнаружены ОФ [54, 55].

Существуют и альтернативные методы оценки изменений при ОА. Атлас OARSI [43] предлагает полуколичественные шкалы, в которых счет ведется индивидуально для каждого сустава, однако метод недостаточно достоверен и затратен по времени. G. Verbruggen и E.M. Veys [21] предложили использовать цифровую систему оценки анатомического прогрессирования эрозий в СК. Оценка основана на том, что ОА проходит через определенные последовательные фазы (нормальная, стационарная, потери ССЩ, эрозивная, ремоделирования костной ткани). Данный метод применим при вариантах течения ОА с меньшей выраженностью ОФ и ССЩ, но с наличием эрозивных изменений в суставах кистей. Шкала оценки Verbruggen требует исключительно наблюдения за изменениями в динамике. Однако, несмотря на все вышеперечисленные недостатки шкалы Kellgren и Lawrence, ни одна из новых методик не смогла продемонстрировать большей надежности [56].

Недостатки метода рентгенографии

Рентгенография объективно отражает процессы деструкции хряща, но в исследовании суставов при ОА СК все еще существует множество проблем из-за отсутствия четко сформулированных диагностических критериев, как клинических, так и рентгенологических. Стандартная рентгенография при ОА имеет ряд недостатков, некоторые из них приводят A. Guermazi и соавт. [57] в статье, посвященной рентгенографии КС. Наиболее очевидными из них являются двухмерность получаемого изображения и невозможность объемной визуализации суставной поверхности для выявления нарушений целостности кортикального слоя при обследовании пациента с предполагаемым ЭОА. Результат измерения ширины СЩ, возможно, зависит от укладки и угла, образованного при сгибании или вынужденном положении пальцев кисти при съемке в прямой передней проекции [58]. Это существенно затрудняет динамическое исследование суставов, так как невозможно выполнить полностью одинаковые рентгеновские снимки, а по данным A. Guermazi и соавт. [57], при повторном чтении их разными специалистами процент расхождений достаточно велик. При одновременном использовании МРТ и стандартной рентгенографии отмечается достаточно высокая корреляция результатов, однако при проведении изолированно рентгенографии симптом ССЩ не имеет ни достаточной специфичности, ни чувствительности в сравнении с определением ССЩ по данным МРТ [59, 60]. Важным недостатком рентгенографии является отсутствие возможности прямой визуализации суставного хряща. Но наиболее значимым огра-

ничением метода является способность визуализировать изменения, которые появляются лишь на поздних этапах заболевания, что обуславливает необходимость поиска методики, способной обеспечить диагностику на ранних стадиях ОА.

Магнитно-резонансная томография суставов кистей

Рентгенологическое исследование является сравнительно недорогим методом, но связь между рентгенологическими и клиническими симптомами слабая, так как рентгенография позволяет оценить лишь костные изменения и ССЩ. МРТ — намного более затратное исследование, к использованию которого нужно прибегать, имея четкие диагностические цели, однако она может обеспечить многопозиционную визуализацию всех компонентов сустава, включая хрящевую ткань, коллатеральные связки, позволяет обнаружить воспалительный процесс в полости сустава (синовит) и в периартикулярных тканях (теносиновит), а также ОФ, кисты и эрозии.

ОА — это заболевание сустава в целом, включая суставной хрящ, субхондральную костную пластинку, синовиальную оболочку, капсулу и связки. МРТ имеет уникальную возможность создания трехмерного изображения, причем оно менее зависимо от оператора, чем картина, которая выявляется при ультразвуковом исследовании, поэтому МРТ считается наиболее информативным методом визуализации при воспалительных заболеваниях суставов. К сожалению, все исследования, проводимые по данной теме, не стандартизированы. ОА СК описывался как невоспалительное заболевание, а наличие эрозивных и воспалительных изменений выделялось в отдельную форму ОА. МРТ показала важную роль синовита в формировании симптоматики и прогрессирования ОА [61]. В этом исследовании синовит определялся при помощи контрастирования гадолинием. ПМФС было легче оценивать, чем дистальные суставы, из-за большего объема и нивелирования погрешности в результатах. В итоге было показано, что краевые эрозии являются общим признаком для ОА (при ныне принятой эрозивной форме ОА диагностическим критерием являются центральные эрозии), следовательно, существующее деление на эрозивную и неэрозивную формы должно быть уточнено. Хотя эрозии встречались в исследовании довольно часто, потеря объема костной ткани составляла <10% по шкале PsAMRIS, используемой некоторыми авторами для описания пациентов с ОА СК. Также МРТ не могла определить разрушение субхондральной костной пластинки. Было принято оценивать эрозии по шкале от 0 до 3, однако разрушение субхондральной пластины требует отдельной оценки.

МРТ показывает отек костного мозга (ОКМ), который является предиктором развития структурных изменений и причиной боли в суставах. В исследовании R. Liu и соавт. [62] обследовали 105 пациентов с верифицированным по критериям ACR ОА СК, 83% из которых были женщины (средний возраст — 59,4 года). Авторы отмечают прямую зависимость выраженности боли от наличия синовита и ОКМ в ДМФС, ПМФС кистей. При этом синовит в отсутствие ОКМ был также напрямую ассоциирован с выраженностью боли, а ОКМ в отсутствие синовита не имел подобной связи. Исследователи указывают на большую частоту ОКМ и синовита у пациентов с рентге-

нологическим прогрессирующим ОА в течение 2 лет проспективного наблюдения. Авторы считают, что внутрисуставные эндохондральные оссификаты на краях хряща являются истинными ОФ и, соответственно, признаком ОА. Другие ОФ (внесуставные костные образования в местах прикрепления связок и сухожилий) отражают физиологическую реакцию на тракцию и воспаление и могут быть лучше визуализированы на трехмерном изображении. Поскольку кортикальная кость плохо визуализируется в малых суставах (таких как ПМФС и ДМФС кистей), она не оценивалась в рамках исследования. ССЩ рассматривалось в качестве косвенного критерия разрушения сустава. T1w-режим использовался для получения изображений коллатеральных связок, ОФ, ССЩ, эрозий и кистозных изменений. Однако в режиме без подавления жира более очевидна разница между костной и мягкими тканями. Для оценки синовита и теносиновита сгибателей проводилась МРТ с гадолинием. R. Wittoek и соавт. [50] пришли к выводу, что тяжесть течения болезни была больше у пациентов с эрозивным процессом, причем найденные при МРТ эрозии, синовиты и ОКМ встречались чаще у пациентов с рентгенологически подтвержденными эрозиями.

I.K. Naugen и соавт. [63] показали достоверную связь (независимую от других изменений, выявленных при МРТ) между наличием признаков синовита по данным МРТ и болезненностью при пальпации. В этом же исследовании доказана связь между ОКМ и болью у таких пациентов. ОКМ и синовит, выявленный при МРТ, были достоверно связаны с болевым синдромом и при ОА КС, а также с повреждением кости. W.Y. Kwok и соавт. [64] установили, что костная ремодуляция и другие повреждения кости связаны и с низкой физической активностью, но связь была слабой (суставы основания I пальца и ПФС не входили в исследование).

A.L. Tap и соавт. [65] с помощью МРТ высокого разрешения ДМФС и ПМФС кисти продемонстрировали при ОА ОКМ, эрозии и синовиты, которые были выявлены на всех снимках. Изменения коллатеральных связок отмечались как на ранней, так и на поздней стадии ОА. Также была выявлена четкая связь между состоянием связочного аппарата и наличием эрозий, ОКМ и ОФ. Патология коллатеральных связок чаще встречалась у пожилых пациентов. Авторы предполагают, что она может быть обусловлена возрастом пациентов. Коллагеновые структуры дают повышенный сигнал, вызывающий феномен «светящегося

Градации изменений при ОА кистей по ОНОА-MRI, Oslo hand osteoarthritis MRI score, Осло МРТ-индекс ОА СК [61]

Симптомы	Описание МРТ-картины симптома	Оценка в баллах
Синовит	Область утолщения синовиальной оболочки сустава (оценивается по усилению сигнала в режиме T1w после введения гадолиния) после введения контраста в сравнении с нормальной синовией	0 – нормальная толщина синовию, 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая степень утолщения
Теносиновит сгибателя	Область влагалища сухожилия сгибателя, демонстрирующая утолщение (оценивается по усилению сигнала в режиме T1w после введения гадолиния) после введения контраста в сравнении с нормальной шириной влагалища сухожилия сгибателя	0 – норма, 1 – <0,5 толщины сухожилия, 2 – ≥0,5 и <1 толщины сухожилия, 3 – ≥1 толщины сухожилия
Эрозия	Костный дефект с заостренными краями с типичной характеристикой сигнала (усиление в области кортикальной кости и костномозгового жира в режиме T1wfs), видимой минимум на двух срезах, с разрывами кортикальной кости минимум на одном срезе	Дистальная и проксимальная части сустава оцениваются по отдельности: 0 – эрозии не определяются, 1 – одна-две малые эрозии и/или субхондральный коллапс кости (по типу «крыльев чайки»), 2 – средние или ≥3 малых эрозий, общей площадью равных одной средней эрозии, 3 – большая или несколько малых/средних эрозий, общей площадью равных одной большой эрозии
Киста	Костный дефект с заостренными краями с типичной характеристикой сигнала (усиление в области кортикальной кости и костномозгового жира в режиме T1wfs), видимый минимум на двух срезах без разрывов кортикальной кости	Дистальная и проксимальная части сустава оцениваются по отдельности: 0 – кистозных изменений нет, 1 – есть
ОФ	Патологическое костное образование в околосуставной области, определяемое в режиме T1wfs	Дистальная и проксимальная части сустава оцениваются по отдельности: 0 – ОФ не определяются, 1 – один-два малых ОФ, 2 – ≥3 малых или средних ОФ, 3 – большие ОФ
ССЩ	ССЩ в режиме T1wfs	0 – отсутствие сужения, 1 – малое сужение, 2 – контакт костных поверхностей в определенной части сустава и частичная дегенерация суставного хряща, 3 – контакт костных поверхностей во всех отделах сустава и полная деструкция хрящевой пластины
Смещение	Вывих/подвывих сустава во фронтальной (≥15°) или сагиттальной плоскости (пересекающие срединную линию) в режиме T1wfs	Изменения во фронтальной и сагиттальной плоскостях оцениваются по отдельности: 0 – нет, 1 – есть смещение
ОКМ	Дефект внутри трабекулярной кости (встречается как отдельно, так и вокруг эрозий или других дефектов), выявляемый по усилению сигнала в режиме STIR	Подсчитывается как пропорция кости с ОКМ в дистальной и проксимальной частях сустава по отдельности: 0 – нет, 1 – 1–33% кости с ОКМ, 2 – 34–66% кости с ОКМ, 3 – 67–100% кости с ОКМ
Коллатеральные связки	1. Оценивается ход волокон коллатеральных связок в режиме T1wfs 2. ОКМ в местах прикрепления коллатеральных связок: дефект внутри трабекулярной кости в местах прикрепления связок, дающий усиление сигнала в режиме STIR и с частым вовлечением краев в патологический процесс	1. Лучевая и локтевая части сустава оцениваются по отдельности: 0 – коллатеральные связки визуализируются полностью, 1 – связки невидимы либо визуализируются фрагментарно 2. Лучевая и локтевая части сустава оцениваются по отдельности: 0 – ОКМ в местах прикрепления связок нет, 1 – есть

угла», что может приводить к переоценке патологии связочного аппарата [66].

A.L. Lewis и соавт. [67] сравнили результаты гистологического исследования и МРТ на секционном материале. Потерю хрящевой ткани можно было видеть лишь при гистологическом исследовании. A.L. Tap и соавт. [65] сопоставили данные МРТ с высоким разрешением СК пациентов с ОА СК с гистологическим исследованием аналогичных суставов, которое было выполнено на трупном материале. Авторы считают, что обнаруженные при гистологическом исследовании дегенеративные изменения, фиссуры и скопления клеток в коллатеральных связках и энтезисах могут индуцировать возникновение характерных для ОА изменений, выявляющихся при МРТ.

A. Grainger и соавт. [48] впервые доказали большую, в сравнении со стандартной рентгенографией, чувствительность МРТ в определении эрозивных изменений, в частности, краевых эрозий. Выявляемость эрозий на МРТ не зависела от их присутствия на стандартных рентгенограммах. Прогностическое значение краевых эрозий не изучено. В некоторых исследованиях [68] продемонстрировано, что МРТ является более чувствительным методом выявления ОФ, чем стандартная рентгенография, благодаря многоплановости МРТ-изображения. При рентгенографии хуже визуализируются костные структуры в местах прикрепления сухожилий разгибателей без применения косой или латеральной проекции. Дальнейшие исследования помогут усовершенствовать систему подсчета и сделать ее более применимой на практике в будущем.

Система оценки по данным магнитно-резонансной томографии

В 2011 г. I.N. Naugen и соавт. [61] представили расширенную систему оценки результатов МРТ в атласе изменений кисти при ОА (см. таблицу). Она включает измерение ОФ, ССЩ, оценку эрозий, кистозных изменений, синовитов, теносиновитов сгибателей, ОКМ и патологии коллатеральных связок. Система была разработана для оценки ДМФС и ПМФС и не тестировалась при поражении ПФС и суставов I пальца. Авторы доказали, что данная методика может быть использована для изучения ОА СК.

ЛИТЕРАТУРА

- Picavet HS, Hazes JM. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):644-50.
- ACR. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1905-15. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1905::AID-ANR1>3.0.CO;2-P
- Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol.* 1989;16:427-41.
- Bagge E, Brooks P. Osteoarthritis in older patients. Optimum treatment. *Drugs Aging.* 1995;7:176-83. doi: 10.2165/00002512-199507030-00003
- Kalichman L, Hernandez-Molina G. Hand Osteoarthritis: An Epidemiological Perspective. Vol. 39 ISSN: 1532-866X ISO Abbreviation: Semin. *Arthritis Rheum.* Publication Date: 2010 Jun. PMID: 19482338.
- Petersson IF. Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:659-61. doi: 10.1136/ard.55.9.659
- Pereira D, Peleteiroza B, Arabjoyza J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
- Kuhn VC, Scarcella DS, Suzuki RM, et al. Prevalence and Incidence of Hand Osteoarthritis and Upper Limb Complaints in Patients with Knee Osteoarthritis. Correlations among Functionality, Grip Strength, Changes in Body Mass Index and Symptoms among Patients in an Educational Osteoarthritis Program. *Open J Orthoped.* 2016;6:1-9. doi: 10.4236/ojo.2016.61001
- Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, et al. Hand Osteoarthritis Severity is Associated with Total Knee Joint Replacements Independently of BMI. The Ages-Reykjavik Study. *Open Rheumatol J.* 2011 Jan 13;5:7-12. doi: 10.2174/1874312901105010007
- Marshall M, Peat G, Nicholls E, et al. Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and 3-years. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:1674-84. doi: 10.1016/j.joca.2013.08.004

В одном из исследований [68] с помощью контрастирования гадолинием была выявлена высокая частота синовитов, которые также встречались у пациентов без рентгенологических симптомов ОА, что подтверждает результаты предыдущих исследований. Но при введении гадолиния минимальные изменения могут быть обнаружены и при отсутствии ОА, следовательно, признаки синовита, которые выявляются при контрастировании гадолинием, нельзя использовать для дифференциальной диагностики при наличии утолщения синовиальной оболочки. В суставах мизинца артефакты могут имитировать признаки ОКМ.

Заключение

Таким образом, ОА СК – это гетерогенное заболевание с условным подразделением на фенотипы, наиболее тяжелое из которых по клиническим и рентгенологическим проявлениям – ЭОА. МРТ позволяет оценить признаки воспалительного процесса в пораженных суставах и определить наличие у пациента краевых эрозий, диагностическое значение которых к настоящему моменту требует уточнения. Главными недостатками данной методики являются достаточно высокая стоимость, затратность по времени и высокие требования к специалисту, а также отсутствие четко сформулированных диагностических критериев различных форм ОА СК. Метод может быть использован для более точной верификации формы и, соответственно, прогнозирования течения заболевания. Для формулировки критериев верификации той или иной формы ОА СК, а также для определения четких показаний к проведению МРТ при данной патологии необходимы дальнейшие 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

11. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1601-10. doi: 10.1002/art.1780331101
12. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772
13. Haara M. Osteoarthritis and Osteoporosis Assessed from Hand Radiographs: Prevalence, Determinants, and Associations with Morbidity and Mortality. 2006. University of Kuopio. Faculty of Medicine. *Dissertation.* ISSN: 1235-0303. ISBN: 951-27-0585-0
14. Maheu E, Altman RD, Bloch DA, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis of the hand: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society International. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:303-22. doi: 10.1016/j.joca.2006.02.010
15. Egger P, Cooper C, Hart DJ, et al. Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford Study. *J Rheumatol.* 1995;22:1509-13.
16. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, et al. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:68-73. doi: 10.1136/ard.2010.133017
17. Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Boyesen P, et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:647-54. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.014
18. Van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:237-44. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.006
19. Conaghan PG, Hunter DJ, Mailefert JF, et al. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:606-10. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.018
20. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S10-9.
21. Verbruggen G, Veys EM. Numerical scoring systems for the anatomic evolution of osteoarthritis of the finger joints. *Arthritis Rheum.* 1996;39:308-20. doi: 10.1002/art.1780390221
22. Kloppenburg M, Kwok W-Y. Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8:22-31. doi: 10.1038/nrrheum.2011.170
23. Damman W, Liu R, Bloem JL, et al. Bone marrow lesions and synovitis on MRI associate with radiographic progression after 2 years in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):214-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209036. Epub 2016 Jun 20.
24. Buckland-Wright C, Macfarlane D, Jasani MK, Lynch J. Quantitative microfocal radiographic assessment of osteoarthritis of the knee from weight bearing tunnel and semiflexed standing views. *J Rheumatol.* 1994;21:1734-41.
25. Buckland-Wright C, Lynch J, Macfarlane D. Fractal signature analysis measures cancellous bone organisation in macroradiographs of patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:748-55. doi: 10.1136/ard.55.10.749
26. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Dave B. Early radiographic features in patients with anterior cruciate ligament rupture. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:641-6. doi: 10.1136/ard.59.8.641
27. Jones JP. Subchondral osteonecrosis can conceivably cause disk degeneration and 'primary' osteoarthritis. In: Urbaniak JR, Jones JP, eds. *Osteonecrosis.* Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1997. P. 135-42.
28. Tan AL, Toumi H, Benjamin M, et al. Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1267-72. doi: 10.1136/ard.2005.050112
29. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Lynch JA, Clark B. Quantitative microfocal radiographic assessment of progression in osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990;33:57-65. doi: 10.1002/art.1780330107
30. Lane LB, Bullough PG. Age related changes in the thickness of the calcified cartilage zone and the number of tidemarks in adult articular cartilage. *J Bone Joint Surg.* 1980;62:372-5. doi: 10.1302/0301-620X.62B3.7410471
31. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Lynch JA. Sensitivity of radiographic features and specificity of scintigraphic imaging in hand osteoarthritis. *Rev Rheum (Engl Ed).* 1995;62 Suppl 1:14-26.
32. Patel N, Buckland-Wright JC. Advancement in the zone of calcified cartilage in osteoarthritic hands of patients detected by high definition macro-radiography. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7:520-6. doi: 10.1053/joca.1999.0268
33. Buckland-Wright JC, Patel N. Pattern of advancement in the zone of calcified cartilage detected in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7:S41-4.
34. Cheras PA, Freemont AJ, Sikorski JM. Intraosseous thrombosis in ischemic necrosis of bone and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1993;1:219-32. doi: 10.1016/S1063-4584(05)80328-0
35. Oegema TR, Thompson RC. The zone of calcified cartilage, its role in osteoarthritis. In: Kuettner KE, Scheleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, eds. *Articular Cartilage in Osteoarthritis.* New York: Raven Press; 1992. P. 319-31.
36. Bullough PG, Jagannath A. The morphology of the calcification front, its significance in joint function. *J Bone Joint Surg.* 1983;65B:72-8. doi: 10.1302/0301-620X.65B1.6337169
37. Oegema TR, Thompson RC. The histopathology and pathobiochemistry of cartilage-bone interface in osteoarthritis. In: Kuettner KE, Goldberg VM, eds. *Osteoarthritic Disorders.* Rosemont: Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. P. 205-17.
38. Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J.* 1952;1:181-7. doi: 10.1136/bmj.1.4751.181
39. Crain DC, Washington DC. Interphalangeal osteoarthritis characterized by painful, inflammatory episodes resulting in deformity of the proximal and distal articulations. *JAMA: J Am Med Assoc.* 1961;175:1049-53. doi: 10.1001/jama.1961.03040120011003
40. Peter JB, Pearson CM, Marmor L. Erosive osteoarthritis of the hands. *Arthritis Rheum.* 1966;9:365-88.
41. Swagerty Jr DL, Hellinger D. Radiographic Assessment of Osteoarthritis. University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas. *Am Fam Phys.* 2001;64:279-86.
42. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: The Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1581-6. doi: 10.1136/ard.2011.150078
43. Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, et al. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1995;3 Suppl A:3-70.
44. Marshall M, Nicholls E, Kwok W-Y, et al. EXTENDED REPORT Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203948. Epub 2013 Oct 4.
45. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502.
46. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P, et al. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(5):739-58. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.010
47. Cavasin F, Punzi L, Ramonda R, et al. Prevalence of erosive osteoarthritis of the hand in a population from Venetian area. *Reumatismo.* 2004;56:19-23.
48. Grainger AJ, Farrant JM, O'Connor PJ, et al. MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive? *Skeletal Radiol.* 2007;36:737-45. doi: 10.1007/s00256-007-0287-5

49. Kortekaas MC, Kwok W-Y, Reijnen M, et al. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1835-7. doi: 10.1136/ard.2010.147553
50. Wittoek R, Jans L, Lambrecht V, et al. Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:278-83. doi: 10.1136/ard.2010.134932
51. Wilder FV, Barrett JP, Farina IJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Sep;14(9):953-7. doi: 10.1016/j.joca.2006.04.013
52. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis.* 2005 May;64(5):682-7. Epub 2004 Sep 16. doi: 10.1136/ard.2004.023564
53. Ko SU, Jerome GJ, Simonsick EM, et al. Differential Gait Patterns by Falls History and knee pain status in Healthy Older Adults: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Aging Phys Act.* 2018;26(4):577-82. doi: 10.1123/japa.2017-0225
54. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Volume II: Atlas of Standard Radiographs of Arthritis. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963.
55. Spector TD, Cooper C. Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies: whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis Cartilage.* 1993;1:203-6. doi: 10.1016/S1063-4584(05)80325-5
56. Maheu E, Cadet C, Gueneugues S, et al. Reproducibility and sensitivity to change of four scoring methods for the radiological assessment of osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:464-9. doi: 10.1136/ard.2006.060277
57. Guermazi A, Roemer FW, Burstein D, Hayashi D. Why radiography should no longer be considered a surrogate outcome measure for longitudinal assessment of cartilage in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):247. doi: 10.1186/ar3488
58. Mazzuca SA, Brandt KD, Lane KA, Katz BP. Knee pain reduces joint space width in conventional standing anteroposterior radiographs of osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1223-7. doi: 10.1002/art.10256
59. Crema MD, Roemer FW, Marra MD, et al. Articular cartilage in the knee: current MR imaging techniques and applications in clinical practice and research. *Radiographics.* 2011;31:37-61. doi: 10.1148/rg.311105084
60. Amin S, LaValley MP, Guermazi A, et al. The relationship between cartilage loss on magnetic resonance imaging and radiographic progression in men and women with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3152-9. doi: 10.1002/art.21296
61. Haugen IK, Lillegraven S, Slatkowsky-Christensen B, et al. Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1033-8. doi: 10.1136/ard.2010.144527
62. Liu R, Damman W, Reijnen M, et al. Bone marrow lesions on magnetic resonance imaging in hand osteoarthritis are associated with pain and interact with synovitis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Dec 1. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.007
63. Haugen IK, Boyesen P, Slatkowsky-Christensen B, et al. Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:899-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200341
64. Kwok WY, Kortekaas MC, Reijnen M, et al. MRI in hand osteoarthritis: Validation of the Oslo hand osteoarthritis MRI-scoring method and association with pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19 Suppl 1:S26-S27. doi: 10.1016/S1063-4584(11)60072-1
65. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, et al. High-resolution magnetic resonance imaging for the assessment of hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2355-65. doi: 10.1002/art.21210
66. Peterfy CG, Janzen DL, Tirman PF, et al. 'Magicangle' phenomenon: a cause of increased signal in the normal lateral meniscus on short-TE MR images of the knee. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:149-54. doi: 10.2214/ajr.163.1.8010202
67. Lewis AR, Nolan MJ, Hodgson RJ, et al. High resolution magnetic resonance imaging of the proximal interphalangeal joints. Correlation with histology and production of a three-dimensional data set. *J Hand Surg Br.* 1996;21:488-95. doi: 10.1016/S0266-7681(96)80053-2
68. Haugen IK, Boyesen P, Slatkowsky-Christensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028

Методические подходы к применению «Регистра детей с ювенильными артритами» на уровне специализированной медицинской помощи

Малиевский В.А.¹, Малиевский О.А.¹, Ахметшин Р.З.^{1,2}, Гареева Г.Р.¹, Жуков С.С.¹, Первушина Е.П.², Нуриахметова А.Ж.², Нурғалиева Л.Р.², Хасанова А.А.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия
¹450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²450106, Уфа, улица Степана Кувыкина, 98

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia
¹3, Lenin St., Ufa 450008; ²98, Stepana Kuvykina St., Ufa 450106

Контакты: Виктор Артурович Малиевский;
vmalievsky@mail.ru

Contacts: Victor Malievsky;
vmalievsky@mail.ru

Поступила 12.11.18

Ювенильный артрит (ЮА) — заболевание неизвестной этиологии, которое начинается в возрасте до 16 лет и длится по крайней мере 6 нед. Основная цель большинства существующих международных регистров детей с ЮА — это оценка различных аспектов эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в сравнении с метотрексатом. Результаты анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с ЮА в доступной литературе не представлено.

Цель исследования — разработать методические подходы к ведению «Регистра детей с ювенильными артритами» и алгоритмы действий медицинского персонала на основании опыта Республиканской детской клинической больницы (г. Уфа).

Данная работа представляет собой ретро- и проспективное наблюдательное исследование. В Регистр включались дети в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом ЮА, находившиеся в кардиоревматологическом отделении ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа). В настоящей работе использовался общероссийский «Регистр детей с ювенильными артритами», разработанный фирмами «Астон Консалтинг» и «Норбит» (официальный партнер Microsoft) на базе технологической платформы Microsoft Dynamics CRM 5.0. Всего в Регистр были внесены сведения о 426 детях с ЮА. Средний возраст детей во время анализа данных регистра составил 10,9±4,3 года, а в дебюте заболевания — 4,7±3,7 года. По результатам анализа определены задачи, зоны ответственности и объем действия для каждого субъекта оказания медицинской помощи (врач-ревматолог ревматологического стационара и кабинета, заведующий отделением, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения) и соответствующие им инструменты Регистра.

Четкий алгоритм действий специалистов в зависимости от поставленной задачи позволит оптимизировать работу с Регистром, сократить время, необходимое для ввода и получения информации и, в то же время, добиться наиболее полного и эффективного использования возможностей Регистра в оптимизации медицинской помощи детям с ЮА.

Ключевые слова: дети; ювенильный артрит; регистр больных.

Для ссылки: Малиевский ВА, Малиевский ОА, Ахметшин РЗ и др. Методические подходы к применению «Регистра детей с ювенильными артритами» на уровне специализированной медицинской помощи. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):100-105.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE USE OF THE REGISTER OF CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS AT THE LEVEL OF SPECIALIZED MEDICAL CARE Malievsky V.A.¹, Malievsky O.A.¹, Akhmetshin R.Z.^{1,2}, Gareeva G.R.¹, Zhukov S.C.¹, Pervushina E.P.², Nuriakhmetova A.J.², Nurgalieva L.R.², Khasanova A.A.²

Juvenile arthritis (JA) is a disease of unknown etiology that begins before the age of 16 years and lasts for at least 6 weeks. The main objective of most existing international registers of children with JA is assessment various aspects of the efficacy and safety of biologics in comparison with methotrexate. The results of the analysis of the effectiveness of registers as a tool for long-term monitoring of the disease and medical care for children with JA are not presented in the available literature. The aim of the study is to develop methodological approaches to maintaining the Register of children with JA and algorithms of actions of medical personnel on the basis of the experience of the Republican Children's Clinical Hospital (Ufa). This work is a retro- and prospective observational study. The Register included children under the age of 18 years with an established diagnosis of JA, who were admitted to the cardio-rheumatologic department of Republican Children's Clinical Hospital (Ufa). In this paper, we used the All-Russian register of children with JA, developed by «Aston Consulting» and «Norbit» (official partner of Microsoft) on the basis of the technological platform Microsoft Dynamics CRM 5.0.

In total, the Register included information about 426 children with JA. The average age of children during the analysis of the register data was 10.9±4.3 years, and in the onset of the disease — 4.7±3.7 years. According to the results of the analysis, the tasks, areas of responsibility and scope of action for each subject of medical care (rheumatologist of rheumatology hospital and office, head of department, chief freelance specialist of the Ministry of Health) and the corresponding tools of the Register were determined.

A clear algorithm of actions of specialists depending on the task will optimize the work with the register of patients, reduce the time required to enter and receive information and, at the same time, provide the possibility of the most complete and effective use of the Register in optimizing medical care for children with JA.

Keywords: children; juvenile arthritis; register of patients.

For reference: Malievsky VA, Malievsky OA, Akhmetshin RZ, et al. Methodological approaches to the use of the Register of children with juvenile arthritis at the level of specialized medical care. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):100-105 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-100-105

Ювенильный артрит (ЮА) — заболевание неизвестной этиологии, которое начинается в возрасте до 16 лет и длится по крайней мере 6 нед [1]. ЮА является наиболее частым хроническим заболеванием у детей. Зарубежные данные о распространенности ЮА, как правило, основываются на результатах анкетного опроса врачей или баз данных страховых компаний [2–6]. Показатели распространенности колеблются в пределах 15,7–60,5 на 100 тыс. детей. По данным обзора литературы, данный показатель составил 70,2 на 100 тыс. детей [7].

На территории Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс. детей [8]. Однако при оценке данных официальной статистики необходимо учитывать их зависимость от доступности медицинской помощи, в том числе специализированной, в различных регионах и территориях, реальное состояние регистрации заболеваний, особенно по обращаемости.

Основная цель большинства существующих международных регистров детей с ЮА — это оценка различных аспектов эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в сравнении с метотрексатом [9]. Результатов анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с ЮА в доступной литературе не представлено.

Учитывая необходимость совершенствования медико-социальной помощи детям, страдающим ревматическими болезнями, решением коллегии Минздрава России (протокол №16 от 11.11.2003 г.) руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации рекомендовано обеспечить формирование территориального регистра больных ревматическими заболеваниями [10], а приказом Минздрава России №23 от 28.01.2004 г. предусматривается создание Федерального регистра [11].

Первый в России «Регистр детей с ювенильными артритами» был разработан и внедрен в клиническую практику в Республике Башкортостан [12–14]. Было показано, что Регистр может использоваться не только как персонализированная база данных, но и как инструмент оценки распространенности, структуры, исходов и осложнений ЮА, а также для расчета потребности в необходимых ресурсах системы здравоохранения и лекарственном обеспечении.

В последние годы происходит активное формирование федерального Регистра больных ЮА, разработанного Союзом педиатров России, который позволяет мониторить количество пациентов, их демографические показатели, течение и исходы заболевания, применяемые лекарственные препараты и их эффективность [15–18].

Цель исследования — разработать методические подходы к ведению «Регистра детей с ювенильными артритами» и алгоритмы действий медицинского персонала на основании опыта Республиканской детской клинической больницы (г. Уфа).

В работе использовался общероссийский «Регистр детей с ювенильными артритами», разработанный фирмами «Астон Консалтинг» и «Норбит» (официальный партнер Microsoft) на базе технологической платформы Microsoft Dynamics CRM 5.0. Все данные

защищены в соответствии с Федеральным законом №152-ФЗ от 27.07.2006 г. «О персональных данных». Ввод персональных данных осуществлялся только при наличии информированного согласия одного из родителей и/или пациента при достижении им 14-летнего возраста.

Отличительными особенностями данной платформы являются сбор данных в режиме реального времени (заполнение on-line), единое хранилище данных с защитой персональных данных пациентов, доступ через браузер Internet Explorer по протоколу шифрования SSL, отсутствие необходимости дополнительного программного обеспечения, неограниченное количество пользователей с разграничением прав доступа, логический контроль вводимых данных.

Вводились социально-демографические показатели (фамилия, имя, отчество, пол, дата рождения, национальность, состав семьи), сведения о заболевании (даты начала заболевания, обращения за медицинской помощью, постановки диагноза), параметры, отражающие клинический статус пациента (подтип ЮА, показатели суставного и функционального статуса, данные лабораторно-инструментальных исследований), сведения о медикаментозной терапии (наименование групп и международные непатентованные наименования лекарственных препаратов, дозы, даты назначения, даты и причины отмены).

Регистр позволяет получать объективные данные о пациентах и заболевании (структура по подтипам заболевания, мониторинг клинических и лабораторных показателей, исходы), данные о реальной клинической практике лечения.

Всего в Регистр были внесены сведения о 426 детях с ЮА. Средний возраст детей во время анализа данных регистра составил $10,9 \pm 4,3$ года, а в дебюте заболевания — $4,7 \pm 3,7$ года.

Собственный опыт работы с «Регистром детей с ювенильными артритами» позволил определить задачи, зоны ответственности и объем действия для каждого субъекта оказания медицинской помощи (врач-ревматолог ревматологического стационара и кабинета, заведующий отделением, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения) и соответствующие им инструменты Регистра (табл. 1).

Основной задачей врача-ревматолога является сбор информации о пациентах и ее ввод в Регистр с целью мониторинга течения болезни, эффективности и безопасности проводимой терапии (рис. 1, табл. 2). Включение пациента в Регистр проводится только после получения информированного согласия пациента старше 14 лет и одного из родителей.

При первичной регистрации пациента вводятся демографические данные, сведения о составе семьи, семейном анамнезе (его отягощенность по ревматическим и онкологическим заболеваниям), наличии статуса ребенка-инвалида, сведения о заболевании (даты начала болезни, первого обращения к врачу-ревматологу, постановки диагноза). Введение указанных данных позволит впоследствии проводить анализ распространенности и заболеваемости ЮА, а также их структуры.

Подробный алгоритм работы врача-ревматолога с «Регистром детей с ювенильными артритами» представлен в табл. 2.

Таблица 1 Структурно-функциональные основы «Регистра детей с ювенильными артритами»

Субъект оказания медицинской помощи	Иерархия доступа	Действия	Задачи	Используемые инструменты Регистра (преднастроенные отчеты)
Врач-ревматолог РДКБ	Ввод и корректировка данных	Регистрация новых пациентов Корректировка данных по ранее зарегистрированным пациентам Ввод данных по результатам визита	Сбор и хранение информации о пациентах Мониторинг течения болезни Мониторинг эффективности и безопасности терапии Соблюдение преемственности при оказании медицинской помощи в федеральных медицинских учреждениях	«Динамика клинико-лабораторных данных»
Заведующий отделением	Ввод и корректировка данных	Контроль за своевременным введением данных	Персонифицированный учет больных, нуждающихся в ВМП Контроль за соблюдением плана диспансерного наблюдения и графика госпитализации Планирование госпитализации Определение потребности в ГИБП Контроль за своевременным введением данных	«Список больных ЮА» «Список больных ЮА по препаратам» «История изменений»
Главный детский ревматолог	Ввод и корректировка данных Составление отчетов	Формирование преднастроенных отчетов Импорт данных в формате Excel с последующим статистическим анализом	Персонифицированный учет детей с ЮА Мониторинг распространенности и структуры ЮА Оценка качества медицинской помощи Персонифицированный учет больных, нуждающихся в оказании ВМП и лечении ГИБП Определение потребности в ресурсах здравоохранения Определение потребности в лекарственных препаратах	«Список больных ЮА» «Список больных по препаратам» «Распространенность и заболеваемость ЮА»

Примечание. РДКБ – Республиканская детская клиническая больница, ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь.

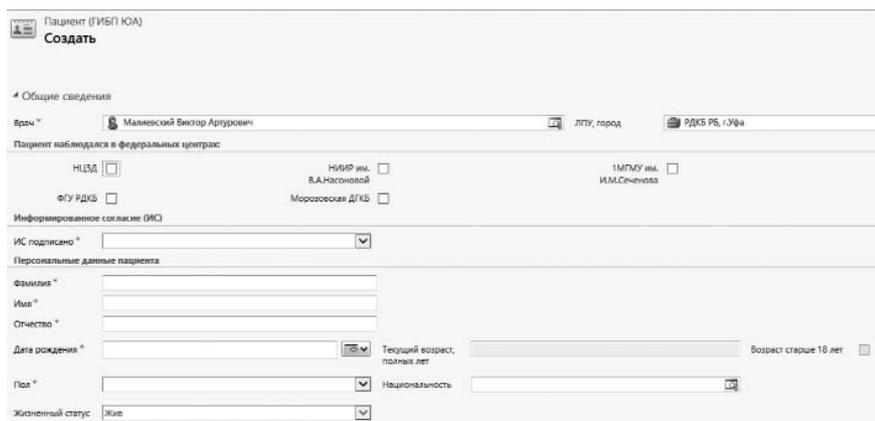


Рис. 1. Окно Регистра «Создать» для регистрации нового пациента

Таблица 2 Алгоритм действий врача-ревматолога при работе с «Регистром детей с ювенильными артритами»

Задача	Действие
При включении в Регистр	Создание карты пациента и введение данных в разделы «Общие сведения», «Состав семьи и воспитание», «Семейный анамнез», «Текущая инвалидность», «Статус пациента», «Сведения о заболевании»
При повторных обращениях	Проверка достоверности и корректировка данных в разделах, созданных при первичной регистрации (см. выше) Создание и заполнение новой записи «Визит» Создание, проверка и корректировка записей «Осложнения и внесуставные проявления артрита», «Лекарственная терапия», «Нежелательные реакции», «Хирургическое лечение», «Потребность в эндопротезировании», «Физиотерапия и ортопедическая коррекция» Сохранение выписок из медицинской карты стационарного больного, медицинских изображений в разделе «Примечания»
Мониторинг течения болезни и эффективности терапии	Создание преднастроенного отчета «Динамика клинико-лабораторных данных»
Поиск пациента по заданным критериям	Формирование выборки пациентов с помощью функции «Фильтр»

После создания и сохранения записи «Пациент» при повторных обращениях за медицинской помощью вводится информация о показателях физического и полового развития, функционального и социального статуса, качества жизни, результатах лабораторно-инструментального исследования, скрининга на туберкулез с помощью создания новых записей «Визит». Для контроля за течением болезни используются общепринятые показатели: число суставов с припухлостью, болезненностью и ограничением объема движений, число «активных» суставов, общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общая оценка состояния здоровья пациентом или его родителями по ВАШ, результаты заполнения пациентом или его родителем опросника качества жизни SNAQ. На наш взгляд, оптимальным является создание данных записей каждые 3 мес, а также при возникновении клинически значимых отклонений в состоянии здоровья или лабораторных показателей. При стабильном состоянии пациента возможен ввод данных каждые 6 мес.

Кроме того, при каждом обращении проверяются и, при необходимости, корректируются сведения о наличии осложнений и внесуставных проявлений, лекарствен-

ной терапии и нежелательных явлениях, хирургическом лечении, физиотерапии и ортопедической коррекции, необходимости эндопротезирования суставов. В разделе «Лекарственная терапия» указываются класс и международное непатентованное наименование лекарственного препарата, разовая доза и кратность введения, даты назначения. В случае прекращения лечения каким-либо препаратом указываются дата и причина отмены. При появлении у пациента новых клинических или лабораторных данных, меняющих представление врача о варианте ЮА, вводится новый «текущий» диагноз.

Загрузка различных документов (выписки из медицинских карт, медицинские изображения, результаты исследований) в раздел «Примечания» позволит врачу оперативно получать необходимую информацию. Возможность доступа к этим материалам врачей различных медицинских учреждений республиканского и федерального уровней будет способствовать улучшению преемственности при оказании медицинской помощи больным на различных уровнях.

С помощью создания преднастроенного отчета «Динамика клинико-лабораторных данных» врач-ревматолог может проанализировать результаты физикального исследования (число суставов с припухлостью, болезненностью, ограничением объема движений), параметры общего анализа крови и уровень С-реактивного белка на протяжении всего периода болезни с момента включения пациента в Регистр.

В разделе «Примечания» возможно сохранение текстовых файлов (например, выписок из истории болезни, различных заключений), медицинских изображений (рентгенограмм, томограмм, фотографий и т. д.), что позволяет использовать Регистр в качестве базы данных и значительно облегчает доступ врача к архивным материалам.

Основной задачей заведующего ревматологическим отделением является контроль за своевременным и полным введением данных в Регистр врачами отделения. Реализованный в Регистре персонализированный учет больных позволит осуществлять контроль за соблюдением плана диспансерного наблюдения и графика госпитализации, планирование госпитализации, определять потребность в лекарственных препаратах, включая ГИБП. Подробный алгоритм работы заведующего отделением с Регистром больных представлен в табл. 3.

Наличие актуального на дату составления списка больных, нуждающихся в терапии ГИБП, позволит заведующему отделением опера-

тивно составлять план госпитализации пациентов, определять потребность в ГИБП (в первую очередь, предназначенных для внутривенного введения в стационарных условиях).

Автоматизированная система персонализированного учета больных ЮА может быть использована главным детским ревматологом субъекта Российской Федерации для мониторинга распространенности этих заболеваний, определения ресурсов системы здравоохранения (количество специализированных коек, кабинетов), необходимых для лечения в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, потребности в лекарственных препаратах. Данные Регистра могут быть также использованы для проведения анализа своевременности и качества оказания медицинской помощи детям с этой патологией. Подробный алгоритм работы главного детского ревматолога с Регистром больных представлен в табл. 4.

Информация о количестве пациентов с различными вариантами ЮА позволяет рассчитать необходимые ресурсы (лекарственные препараты, лабораторные и инструментальные исследования, консультации) в соответствии со стандартами оказания первичной медико-сани-

Таблица 3 Алгоритм действий заведующего ревматологическим отделением при работе с «Регистром детей с ювенильными артритами»

Задача	Действие
Персонализированный учет больных, нуждающихся в терапии ГИБП, в том числе в рамках оказания ВМП	Создание преднастроенного отчета «Список больных по препаратам»
Определение потребности в ГИБП	Создание преднастроенного отчета «Список больных по препаратам»
Контроль за своевременным введением данных	Проверка наличия записи «Визит» при выписке больного из стационара Ознакомление с внесением данных в разделе «История изменений»
Контроль за соблюдением плана диспансерного наблюдения и графика госпитализации	Раздел «Дата последнего визита»

Таблица 4 Алгоритм действий главного детского ревматолога министерства (департамента) здравоохранения субъекта Российской Федерации при работе с «Регистром детей с ювенильными артритами»

Задача	Действие
Персонализированный учет детей с ЮА	Создание преднастроенного отчета «Список больных»
Мониторинг распространенности и структуры ЮА	Предварительное заполнение раздела «Численность детского населения» Создание преднастроенного отчета «Распространенность и заболеваемость ЮА»
Персонализированный учет больных, нуждающихся в лечении ГИБП	Создание преднастроенного отчета «Список больных ЮА по препаратам»
Определение потребности в лекарственных препаратах	Создание преднастроенного отчета «Список больных ЮА по препаратам» Импорт отчета в формате Excel
Оценка качества медицинской помощи и ее соответствия стандартам оказания медицинской помощи	Анализ частоты назначения различных препаратов при ЮА и сопоставление полученных данных со стандартами оказания медицинской помощи Анализ длительности болезни при первом обращении за медицинской помощью к врачу-ревматологу, назначении сБПВП и ГИБП

Примечание. сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты.

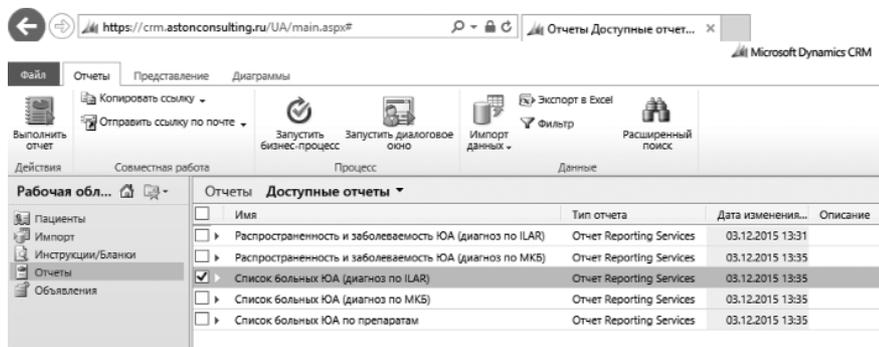


Рис. 2. Окно Регистра по созданию преднастроенных отчетов

тарной и специализированной медицинской помощи. Расчет и анализ длительности болезни при постановке диагноза и в начале терапии сБПВП и ГИБП может быть использован для анализа качества медицинской помощи. Персонализированный учет больных, нуждающихся в лекарственных препаратах, необходим для планирования лекарственного обеспечения и составления заявки для их приобретения.

Основные задачи по получению необходимой информации реализуются с помощью создания преднастроенных отчетов (рис. 2).

Обсуждение

Собственный опыт работы с «Регистром детей с ювенильными артритами» позволил определить методические подходы и разработать алгоритмы использования данной автоматизированной информационной системы на уровне специализированной медицинской помощи в условиях структурных подразделений медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям с ЮА. Четкий алгоритм действий специалистов в зависимости от поставленной задачи позволит оптимизировать работу с Регистром больных, сократить время, необходимое для ввода и получения информации, и в то же время добиться наиболее полного и эффективного использования возможностей Регистра в оптимизации медицинской помощи детям с ЮА.

По нашему мнению, регистр больных может быть оптимальным инструментом для мониторинга заболеваемости детей данной патологией в условиях практического здравоохранения. Безусловно, эпидемиологическое исследование является «золотым стандартом» изучения распространенности различных заболеваний, однако оно имеет ряд существенных ограничений с учетом относи-

тельной редкости изучаемой патологии, что требует формирования большой выборки (в упоминаемом эпидемиологическом исследовании В.А. Малиевского — более 40 тыс. детей): высокая затратно-экономическая стоимость, невозможность анализа динамики эпидемиологических данных. Анализ статистических данных отличается существенной зависимостью от качества ранней диагностики и оказания медицинской помощи и статистического учета на уровне первичной медико-санитарной помощи.

Заключение

Преимуществами использования Регистра больных в формате автоматизированной информационной системы для анализа ЮА являются унификация вводимых данных с логической проверкой при их вводе, достоверность получаемых данных, низкая затратно-экономическая стоимость, соответствие требованиям законодательства по охране персональных данных, возможность как ретроспективного, так и проспективного анализа. Регистр предоставляет дополнительные аналитические возможности для проведения фармакоэкономических исследований, изучения отдаленных исходов ЮА, в том числе и у взрослых. Ведение «Регистра детей с ювенильными артритами» позволяет мониторировать и анализировать качество медицинской помощи детям с ЮА на уровне первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, в том числе своевременность выявления больных, направления их к врачу-ревматологу, постановки диагноза, а также назначения сБПВП и ГИБП.

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 компании Aston Health за консультации и техническую помощь в работе с «Регистром детей с ювенильными артритами».

ЛИТЕРАТУРА

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
- Modesto C, Anton G, Rodriguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.* 2010;39(6):472-9. doi: 10.3109/03009741003742722
- Azam S, Dipti T, Rahmas S. Prevalence and clinical pattern of juvenile idiopathic arthritis in a semi-urban area of Bangladesh. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):116-20. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01703.x
- Harrold L, Salman C, Shoor S, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661
- Abujam B, Mishra R, Aggarwal A. Prevalence of musculoskeletal complaints and juvenile idiopathic arthritis in children from developing country: a school-based study. *Int J Rheum.* 2014;7(3):256-60. doi: 10.1111/1756-185X.12276.17:256-260
- Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine.* 2010;77(1):47-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.11.002

7. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003
8. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ, Бзарова ТМ. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017;15(1):18-23 [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, Bzarova TM. Review of international registries of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2017;15(1):18-23 (In Russ.)].
9. Баранов АА, Алексеева ЕИ, редакторы. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Москва: ПедиатрЪ; 2013. 120 с. [Baranov AA, Alekseeva EI, editors. *Yuvenil'nyj artrit: klinicheskie rekomendacii dlya peditrov. Detskaya revmatologiya* [Juvenile arthritis: clinical guidelines for pediatricians. Children's rheumatology]. Moscow: Peditr"; 2013. 120 p. (In Russ.)].
10. Решение коллегии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол №16 от 11 ноября 2003 года. 4 с. [*Reshenie kollegii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Protokol №16 ot 11 noyabrya 2003 goda*. [The decision of the board of the Ministry of Health of the Russian Federation. Protocol No. 16 of November 11, 2003] 4 p. (In Russ.)].
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №23 от 28.01.2004 г. «О совершенствовании медицинской помощи детям, страдающим ревматическими болезнями». Москва; 2004. 2 с. [*Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii №23 ot 28.01.2004 g. «O sovershenstvovanii medicinskoj pomoshchi detyam, stradayushchim revmaticheskimi boleznyami»* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 23 of January 28, 2004, «On Improving Medical Care for Children with Rheumatic Diseases»]. Moscow; 2004; 2 p. (In Russ.)].
12. Малиевский ВА. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. Москва; 2006. 38 с. [Malievskij VA. *Yuvenil'nye artrity: ehpidemiologiya, mediko-social'nye i ehkonomicheskie posledstviya, kachestvo zhizni: avtoref. ... d-ra med. nauk* [Juvenile arthritis: epidemiology, medico-social and economic consequences, quality of life: Author's abstract. ... dis. Dr. med of science]. Moscow; 2006. 38 p. (In Russ.)].
13. Малиевский ВА. Территориальный регистр больных ювенильными артритами. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):95-97 [Malievsky VA. Territorial register of patients with juvenile arthritides. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):95-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-626
14. Малиевский ВА. Регистр как способ оптимизации специализированной медицинской помощи. Проблемы управления здравоохранением. 2005;(6):59-63 [Malievskij VA. Register as a way to optimize specialized medical care. *Problemy Upravleniya Zdravoohraneniem*. 2005;(6):59-63 (In Russ.)].
15. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ и др. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(1):59-67 [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Features of drug therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: results of analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2016;15(1):59-67 (In Russ.)].
16. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ и др. Клинико-демографическая характеристика пациентов с сЮИА по данным Общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(1):6 [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Clinical and demographic characteristics of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis according to the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2016;15(1):6 (In Russ.)].
17. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(6):661-73 [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Features of the course and inpatient treatment of children with systemic juvenile idiopathic arthritis: the first results of the analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2015;14(6):661-73 (In Russ.)].
18. Алексеева ЕИ, Ахмедова СА. Клинико-демографическая характеристика детей с ювенильным идиопатическим артритом в России: данные многоцентрового Регистра Союза педиатров России. Педиатрическая фармакология. 2015;12(2):218 [Alekseeva EI, Ahmedova SA. Clinical and demographic characteristics of children with juvenile idiopathic arthritis in Russia: data from the multicenter Register of the Russian Union of Pediatricians. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2015;12(2):218 (In Russ.)].

Биомеханика ходьбы до и после оперативного лечения повреждения менисков коленного сустава

Скворцов Д.В.^{1,2}, Кауркин С.Н.^{1,2}, Ахпашев А.А.^{2,3}, Агзамов Д.С.¹,
Канаев А.С.³, Лобов А.Н.², Плотников В.П.², Журавлева А.И.²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
¹115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
²117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Russian University of Friendship of Peoples (RUDN University), Moscow, Russia
¹28, Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Moscow;
²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997;
³6, Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Moscow

Контакты: Дмитрий Владимирович Скворцов;
skvortsov.biom@gmail.com

Contacts: Dmitry Skvortsov;
skvortsov.biom@gmail.com

Поступила 01.11.18

Значительную часть повреждений коленного сустава (КС) составляет поражение его менисков, при этом как травматические, так и дегенеративные повреждения менисков являются частым показанием для хирургического лечения. В доступной литературе имеется незначительное количество работ, посвященных изучению функции КС при ходьбе до и после резекции мениска. Нами изучены биомеханические изменения, характерные для повреждения менисков КС, а также их динамика в послеоперационном периоде.

В исследование включены 24 пациента, которые были оперированы по поводу разрыва мениска как травматического, так и дегенеративного характера. В ходе артроскопического вмешательства мы выполнили резекцию мениска в пределах поврежденных нестабильных тканей. В послеоперационном периоде все пациенты получали восстановительное лечение. Контрольная группа включала 20 здоровых взрослых (14 мужчин и 6 женщин). Средний возраст составил 29,7 года. Исследовалась биомеханика походки: время цикла шага, движения в тазобедренных суставах (ТБС) и КС в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и ударные нагрузки при ходьбе.

Временные характеристики цикла шага остаются в норме как до, так и после оперативного лечения. Нагрузка на пораженную конечность возрастает в послеоперационном периоде. Амплитуда движений в ТБС и КС снижается до лечения и восстанавливается после него.

Повреждение менисков КС не приводит к значительному изменению биомеханики ходьбы. Регистрируемые параметры цикла шага не изменяются, т. е. имеющиеся изменения не затрагивают временную структуру. Через 3 мес после оперативного лечения на стороне поражения увеличиваются до нормальных значений ударные нагрузки, возрастает амплитуда разгибания ТБС, сгибания КС и ротационных движений в нем. Функция оперированного КС нормализовалась в условиях ходьбы по ровной поверхности.

Ключевые слова: биомеханика ходьбы; коленный сустав; повреждение менисков.

Для ссылки: Скворцов ДВ, Кауркин СН, Ахпашев АА и др. Биомеханика ходьбы до и после оперативного лечения повреждения менисков коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):106-110.

BIOMECHANICS OF WALKING BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT OF DAMAGED MENISCI OF THE KNEE JOINT

Skvortsov D.V.^{1,2}, Churkin S.N.^{1,2}, Akhpashev A.A.^{2,3}, Agzamov D.S.¹,
Kanaev A.S.³, Lobov A.N.², Plotnikov V.P.², Zhuravleva A.I.²

A significant part of the knee joint (KJ) damages comprise the lesions of its menisci. Both traumatic and degenerative menisci damages are frequent indications for surgical treatment. In the available literature there are a few articles devoted to the study of the KJ function when walking before and after meniscus resection. We have studied the biomechanical changes characteristic of KJ meniscus damage, before and after surgical treatment.

The study included 24 patients who were operated on for meniscus rupture of both traumatic and degenerative nature. During the arthroscopic intervention, we performed a meniscus resection within the damaged unstable tissues. In the postoperative period all patients received rehabilitation treatment. The control group included 20 healthy adults (14 males and 6 females). The median age was 29.7 years. The biomechanics of gait was studied: the time of the step cycle, movements in the hip joints (HJ) and KJ in three mutually perpendicular planes and shock loads during walking.

The time characteristics of the step cycle remain normal both before and after surgery. The load on the affected limb increases in the postoperative period. The amplitude of movements in HJ and KJ is reduced before treatment and restored after it.

KJ meniscus damage does not lead to a significant change in the biomechanics of walking. The recorded parameters of the step cycle do not change, i.e. the existing changes do not affect the time structure; 3 months after surgical treatment on the side of the lesion, shock loads increase to normal values, the amplitude of HJ extension, KJ flexion and rotational movements in it increases. The function of operated KJ was normalized in conditions of walking on a flat surface.

Keywords: biomechanics of walking; knee joint; meniscus injury.

For reference: Skvortsov DV, Churkin SN, Akhpashev AA, et al. Biomechanics of walking before and after surgical treatment of damaged menisci of the knee joint. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):106-110 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-106-110

Значительную часть повреждений коленного сустава (КС) составляет поражение его менисков, при этом как травматические, так и дегенеративные повреждения менисков являются частым показанием для хирургического лечения. Например, в США число артроскопических операций по поводу повреж-

дений мениска превышает 700 тыс. в год. Современные диагностические методы пока не в состоянии обеспечить 100% достоверность. Значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [1, 2] может ввести в заблуждение не только пациента, но и травматолога-ортопеда.

При этом в последние несколько лет появилось значительное количество публикаций, посвященных консервативному лечению дегенеративных повреждений мениска на фоне как минимальных, так и выраженных изменений сустава, связанных с развитием остеоартрита (ОА) [3–6]. Некоторые авторы считают, что отдаленные результаты консервативного лечения и артроскопической операции сопоставимы.

В доступной литературе имеется незначительное число работ, посвященных изучению функции КС при ходьбе после резекции мениска. S.N. Edd и соавт. [7] наблюдали увеличение наружной ротации во время ходьбы после частичной резекции мениска. A.R. Dempsey и соавт. [8] обнаружили некоторые изменения параметров ходьбы в отдаленные сроки после эндоскопической частичной резекции мениска. Уменьшение амплитуды движений в периоде опоры (ПО) отмечали также K. Nagato и соавт. [9]. O.M. Maguag и соавт. [10] через 18 мес после резекции внутреннего мениска выявили ухудшение функции КС, которое компенсируется другими суставами кинематической цепи. Также выявлены нарушения фазовой активности мышц и соответствующие компенсаторные изменения на здоровой стороне. В другом исследовании этих же авторов показано снижение произвольной скорости ходьбы, адаптивности движений суставов на стороне поражения и сложности движения в целом [11].

D.L. Sturnieks и соавт. [12] сравнили 105 пациентов после частичной менискэктомии и 47 практически здоровых людей. Результаты исследования продемонстрировали пространственно-временные параметры и кинематику движений в КС после менискэктомии, сравнимые с контрольной группой. Однако на оперированной стороне отмечалось уменьшение амплитуды движений в КС и момента сил в сагиттальной плоскости по сравнению с неоперированной конечностью. В сравнении с контрольной группой пациенты после менискэктомии имели значимо больший момент приведения в ПО, даже с поправкой на вес тела. Эта находка указывает на то, что нагрузка на сустав и, в частности, на его медиальную часть увеличена, что в последующем может стать причиной развития ОА.

Цель исследования – изучить биомеханические изменения, характерные для повреждения менисков КС, а также их динамику в послеоперационном периоде.

Материал и методы

В исследование включено 24 пациента, которые были оперированы по поводу разрыва мениска как травматического, так и дегенеративного характера. Критерии включения пациентов в исследование: изолированное повреждение мениска, ОА КС не более II стадии по Kellgren и Lawtence, состоятельный связочный аппарат КС.

Критерии исключения: ОА КС более II стадии по Kellgren и Lawtence, повреждение связочного аппарата, предыдущие операции на связочном аппарате КС, рассекающий остеохондрит, нестабильность надколенника, неполная амплитуда разгибания КС, обусловленная ОА КС, механическая блокада КС, вызванная разрывом мениска, выполненный шов мениска.

В исследованной группе было 19 женщин и 5 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 18 до 72 лет, средний возраст – 46,9 года; 7 больных были в возрасте ≥ 60 лет.

У 10 пациентов разрыв мениска мы расценили как дегенеративный, у остальных – как травматический.

Средний срок от момента травмы или заболевания КС до включения составил 23,8 мес (от 2 нед до 20 лет). С учетом такого значительного разброса временного параметра мы исключили два случая с наиболее длительным анамнезом и получили среднее значение данного промежутка времени – 9,6 мес.

Средний срок от даты операции до биомеханического исследования составил 3,04 мес. У 10 пациентов была 0, у 4 – I и у 10 – II стадия ОА КС. Всех пациентов до операции беспокоили боли в КС при физической нагрузке, ночные боли были только у трех пациентов с ОА II стадии.

Эпизод травмы до операции отметили 10 пациентов, при этом прямой механизм травмы был отмечен только у троих, остальные 14 травмы не отмечали.

У двоих пациентов был диагностирован разрыв латерального мениска. У всех остальных интраоперационно зафиксирован разрыв медиального мениска.

Хирургическое лечение пациентов в данной группе было выполнено в течение 2 лет, приблизительно с середины 2015 г. по середину 2017 г. Все пациенты были выписаны в течение первых или вторых суток после операции.

В ходе артроскопического вмешательства мы выполнили резекцию мениска в пределах поврежденных нестабильных тканей. В послеоперационном периоде все пациенты получали восстановительное лечение. Нагрузка на оперированную конечность в течение 1–4 сут была дозированной, а через 5 дней больным было рекомендовано избегать длительного пребывания в положении стоя [13]. Использовались методы лечебной физкультуры: статические и динамические упражнения, направленные на повышение силы и нормализацию тонуса мышц бедра, ягодичной группы и голени. Упражнения проводились в положениях лежа на спине и животе, сидя и стоя с использованием снарядов и грузов [14]. В послеоперационном периоде применялись также ультрафиолетовое облучение, низкочастотная терапия переменным магнитным полем, низкочастотная электротерапия и ультразвуковая терапия [15].

Контрольная группа включала 20 здоровых взрослых (14 мужчин и 6 женщин). Средний возраст составил 29,7 года, поскольку параметры ходьбы у здоровых людей остаются стабильными с подросткового возраста до 60–65 лет [16].

Исследование биомеханики походки проводили по методике, описанной нами ранее [17]. Регистрировали время цикла шага, движения в КС и тазобедренных суставах (ТБС) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, ударные нагрузки при ходьбе. Для регистрации сенсоры комплекса в количестве 5 штук фиксировали с помощью специальных манжет на крестце, нижней трети бедра и нижней трети голени левой и правой ноги. После этого производили регистрацию движений и временных характеристик во время ходьбы обследуемых в произвольном темпе на дистанцию 10 м и ходьбе в быстром темпе на ту же дистанцию. При необходимости ходьбу повторяли 2–4 раза. Для последующего анализа по данным акселерометров отмечали циклы шага, после чего производили расчет средних гониограмм движений в суставах за цикл шага и временные характеристики цикла шага. В результате получали гониограммы движений в КС и ТБС в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, кривые вертикальных ускорений сенсоров, фиксированных на голени.

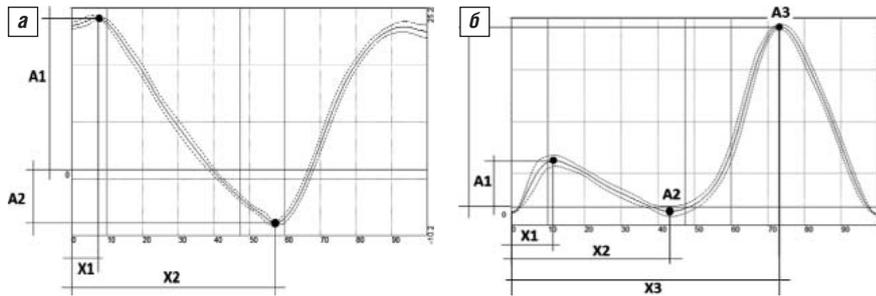
Ударные нагрузки определялись в начале ПО (параметр «Нагр.») в ускорениях свободного падения «g».

Оценивали длительность цикла шага (ЦШ) в секундах, длительность ПО в процентах от длительности ЦШ, длительность периода от начала ЦШ данной ноги до постановки на опору (после переноса) другой ноги (НВД).

Для ТБС определяли амплитуду максимального сгибания в начале ПО «A1» в градусах и фазу данной амплитуды

«X1 %» в процентах от ЦШ, амплитуду максимального разгибания «A2» в градусах и ее фаза «X2 %» в процентах от ЦШ (см. рисунок, а).

Для КС определяли амплитуду первого сгибания «A1» и ее фазу «X1», амплитуду и фазу разгибания «A2» и «X2», а также амплитуду и фазу второго сгибания с максимумом в периоде переноса — «A3» и «X3» соответственно (см. рисунок, б).



Измеряемые амплитуды (A) и фазы (X) на гониограммах ТБС (а) и КС (б)

Таблица 1 Временные параметры ЦШ и амплитуда удара в начале периода опоры

Сторона	Момент	ЦШ, с	ПО, %	НВД, %	Нагр, g
Пораженная конечность	До операции	1,3±0,2	60,0±1,1	49,8±1,3	1,5±0,2
	После операции	1,2±0,1	60,2±1,0	50,1±1,2	1,7±0,2*
Интактная конечность	До операции	1,3±0,2	59,9±0,8	49,9±1,4	1,6±0,2
	После операции	1,2±0,2	59,9±0,6	49,6±1,2	1,6±0,2
Контроль		1,2±0,1	59,8±0,4	49,9±0,6	1,7±0,2

Примечание. * – достоверные отличия от аналогичного значения до лечения.

Таблица 2 Амплитуда движений в ТБС

Параметр	Пораженная нога		Интактная нога		Контроль
	до операции	после операции	до операции	после операции	
X1	3,1±2,7	3,9±3,2	4,8±3,6	5,1±4,0	3,8±2,1
A1	21,8±5,6 [†]	21,0±4,7 [†]	23,1±4,8 [†]	22,1±4,4 [†]	26,3±4,1
X2	58,2±2,2 [†]	57,5±2,5	58,4±2,7 [†]	56,7±2,4*	56,0±2,1
A2	-7,0±6,0	-12,0±5,4*	-6,9±4,2 [†]	-11,4±6,6	-10,6±4,2
Приведение	11,2±5,5	12,5±4,3	12,7±4,7	11,8±3,4	13,5±3,8
Ротация	10,5±3,1 [†]	10,3±3,5	10,2±3,7	9,9±3,1	13,1±5,6

Примечание. * – достоверные отличия от аналогичного значения до лечения; [†] – достоверные отличия от аналогичного значения контрольной группы.

Таблица 3 Амплитуда движений в КС

Параметр	Пораженная нога		Интактная нога		Контроль
	до операции	после операции	до операции	после операции	
X1	17,2±5,4	16,3±2,1	15,3±2,8	16,1±2,3	16,7±2,3
A1	13,4±5,0 [†]	16,1±6,0**	15,7±6,0	19,5±6,7*	19,9±3,8
X2	37,7±8,1 [†]	39,6±8,7	39,6±8,0	42,0±4,9	43,5±2,2
A2	9,3±5,5	9,3±4,1	8,7±4,3	9,6±4,6 [†]	6,7±3,6
X3	74,7±1,7	74,4±1,5	75,8±1,8	74,7±1,5 [†]	73,9±1,3
A3	58,1±10,8 [†]	64,3±9,6*	62,7±8,6	66,9±8,1*	68,7±5,4
Приведение	12,8±5,8	13,3±5,5	12,9±5,9	12,6±5,6	17,8±8,3
Ротация	14,7±6,5 [†]	17,6±6,3*	16,1±4,2	16,8±5,5	21,0±8,5

Примечание. * – достоверное отличие от этого значения до оперативного лечения; [†] – достоверные отличия от аналогичного значения контрольной группы.

Для движений отведения–приведения и ротации обоих суставов регистрировалась суммарная и максимальная амплитуда за ЦШ.

Полученные результаты обработаны стандартными методами вариационной статистики в пакете Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Вычислялись средние значения и среднеквадратическое отклонение. Оценка достоверности различий проводилась по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Проводилась оценка по сравнению с соответствующими показателями для здоровой стороны, а также для контрольной группы.

Результаты

В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде осложнений мы не наблюдали. Пациенты за медицинской помощью по данному заболеванию не обращались.

В послеоперационном периоде все пациенты указывали на исчезновение или значительное уменьшение боли в оперированном КС при физической нагрузке и полное отсутствие ночных болей.

Также обращает на себя внимание уменьшение «чувства усталости» в контралатеральном КС примерно у трети пациентов, что можно связать с перераспределением физиологической нагрузки на нижние конечности, которое, на наш взгляд, является следствием как улучшения опорной функции оперированной конечности, так и положительного влияния восстановительного лечения в послеоперационном периоде.

Результаты биомеханического исследования представлены в табл. 1–3.

Временные характеристики цикла шага остаются в норме как до, так и после оперативного лечения (см. табл. 1). Единственный параметр, который после операции статистически достоверно возрастает до нормативного значения, — это нагрузка на пораженную конечность.

Амплитуда сгибания ТБС в начале достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

симметрично для обеих конечностей (см. табл. 2). Данное снижение сохраняется и после оперативного лечения. До лечения амплитуда максимального разгибания в ТБС достигается достоверно позже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). После лечения эти различия исчезают. На стороне поражения отмечалось достоверное увеличение амплитуды разгибания ТБС после лечения. На интактной стороне эта амплитуда до лечения достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Амплитуда ротации ТБС достоверно снижена на стороне поражения по сравнению с контрольной группой.

Амплитуда первого сгибания в КС (А1) на стороне поражения достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). После оперативного лечения она достоверно возрастает, но остается ниже, чем в контроле (см. табл. 3). На интактной стороне после лечения отмечается достоверное увеличение данной амплитуды ($p < 0,05$) до соответствующего значения в контрольной группе. Также на стороне поражения разгибание КС в периоде одиночной опоры до лечения завершается достоверно раньше, чем в контрольной группе. После лечения данный параметр не отличается от контроля. На интактной стороне после лечения амплитуда разгибания в периоде одиночной опоры (А2) достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Основная, маховая амплитуда (А3) на стороне поражения до лечения достоверно меньше, чем в контроле, и значительно возрастает после лечения ($p < 0,05$). На интактной стороне она также достоверно возрастает после лечения. Фаза данной амплитуды (Х3) на интактной стороне достоверно увеличивается после лечения по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

Амплитуда приведения—отведения существенно не менялась. Объем ротационных движений достоверно снижен на стороне поражения и значительно возрастает после лечения.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о вовлечении в патологический процесс обеих нижних конечностей [18–20]. В течение первых 3 мес после оперативного лечения отмечаются относительно незначительные функциональные изменения.

Отдельным пунктом стоит вопрос об эффективности артроскопической резекции мениска при дегенеративных повреждениях на фоне уже развившегося ОА КС. Данная проблематика требует дальнейшего изучения, в том числе с применением функциональных методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- De Smet AA, Nathan DH, Graf BK, et al. Clinical and MRI findings associated with false-positive knee MR diagnoses of medial meniscal tears. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(1):93-9. doi: 10.2214/ajr.07.3034
- Bolog NV, Andreisek G. Reporting knee meniscal tears: technical aspects, typical pitfalls and how to avoid them. *Insights Imaging.* 2016;7(3):385-98. doi: 10.1007/s13244-016-0472-y
- Marx RG. Arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee? *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1169-70. doi: 10.1056/NEJMe0804450
- Herrlin SV, Wange PO, Lapidus G, et al. Is arthroscopic surgery beneficial in treating non-traumatic, degenerative medial meniscal tears? A five year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(2):358-64. doi: 10.1007/s00167-012-1960-3
- Khan M, Evaniew N, Bedi A, et al. Arthroscopic surgery for degenerative tears of the meniscus: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014 Oct 7;186(14):1057-64. doi: 10.1503/cmaj.140433. Epub 2014 Aug 25.
- Stensrud S, Risberg MA, Roos EM. Effect of exercise therapy compared with arthroscopic surgery on knee muscle strength and functional performance in middle-aged patients with degenerative meniscus tears: a 3-mo follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Jun;94(6):460-73. doi: 10.1097/PHM.0000000000000209
- Edd SN, Netravali NA, Favre J, et al. Alterations in knee kinematics after partial medial meniscectomy are activity dependent. *Am J Sports Med.* 2015;43(6):1399-407. doi: 10.1177/0363546515577360

Повреждение менисков КС не приводит к значительному изменению биомеханики ходьбы. Конечно, это имеет место только в типичном случае. Регистрируемые параметры цикла шага не изменяются, т. е. имеющиеся изменения не затрагивают временную структуру. Сгибание и разгибание в обоих ТБС незначительно уменьшается. Это приводит к уменьшению длины шага и, соответственно, скорости ходьбы, что подтверждается проведенными ранее исследованиями [21, 22].

Наиболее демонстративны изменения функции КС, которые имеют место только на стороне поражения. Это уменьшение амплитуды первого и второго сгибания, а также ротационных движений. Движения КС здоровой конечности не изменяются.

После оперативного лечения на стороне поражения нормализуется ударная нагрузка в начале ПО, увеличивается амплитуда разгибания ТБС, сгибания КС и ротационных движений.

На интактной стороне уменьшается до нормального значения фаза полного разгибания ТБС, увеличивается амплитуда первого и второго сгибания КС.

Заключение

Таким образом, при повреждении менисков происходит модификация кинематики движений в ТБС и КС, направленная на снижение нагрузки на пораженный сустав. В данном случае изменения не являются грубыми и поэтому компенсируются без развития существенной функциональной асимметрии. Этому способствует снижение скорости ходьбы.

В первые 3 мес после оперативного лечения функция оперированного КС нормализуется, но только при ходьбе по ровной поверхности. Для более сложных движений или спортивных тренировок такого промежутка времени недостаточно.

Прозрачность исследования

Данное исследование поддержано в рамках государственного задания ФНКЦ ФМБА, номер государственной регистрации 20.001.16.800. 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.

8. Dempsey AR, Wang Y, Thorlund JB, et al. The relationship between patellofemoral and tibiofemoral morphology and gait biomechanics following arthroscopic partial medial meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(5):1097-103. doi: 10.1007/s00167-012-2075-6
9. Harato K, Sakurai A, Kudo Y, et al. Three-dimensional knee kinematics in patients with a discoid lateral meniscus during gait. *Knee.* 2016;23(4):622-66. doi: 10.1016/j.knee.2015.10.007
10. Magyar OM, Illyes A, Knoll Z, Kiss RM. Effect of medial meniscectomy on gait parameters. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16(4):427-33. doi: 10.1007/s00167-007-0430-9
11. Magyar MO, Knoll Z, Kiss RM. The influence of medial meniscus injury and meniscectomy on the variability of gait parameters. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(2):290-7. doi: 10.1007/s00167-011-1612-z
12. Sturnieks DL, Besier TF, Mills PM, et al. Knee joint biomechanics following arthroscopic partial meniscectomy. *J Orthop Res.* 2008;26(8):1075-080. doi: 10.1002/jor.20610
13. Повреждения менисков коленного сустава. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация травматологов-ортопедов России» (АТОР). Свидетельство о регистрации от 07.07.2014 г. [Damage to the meniscus of the knee joint. Clinical recommendations of the All-Russian public organization «Association of Traumatology and Orthopedists of Russia» (ATOR). Registration certificate dated 07.07.2014 (In Russ.)].
14. Тихилов РМ, Трачук АП, Богопольский ОЕ, Серебряк ТВ. Восстановительное лечение после артроскопии коленного сустава (руководство для пациентов). Санкт-Петербург: Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; 2006 [Tikhilov RM, Trachuk AP, Bogopol'skiy OE, Serebryak TV. *Vosstanovitel'noe lechenie posle artroskopii kolennogo sustava (rukovodstvo dlya patientsov)* [Rehabilitation treatment after arthroscopy of the knee joint (patient's manual)]. St. Petersburg: R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics; 2006 (In Russ.)].
15. Реабилитация при повреждении капсульно-связочного аппарата коленного сустава (оперативное лечение). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», 2015 г. Доступно по ссылке: <https://rehabrus.ru/klinicheskie-rekomendaczii.html> [Rehabilitation in case of damage to the knee-ligamentous apparatus of the knee joint (operative treatment), Clinical guidelines of the All-Russian Public Organization for Assistance to the Development of Medical Rehabilitology «The Union of Rehabilitologists of Russia», 2015. Available from: <https://rehabrus.ru/klinicheskie-rekomendaczii.html> (In Russ.)].
16. Скворцов ДВ. Клинический анализ движений. Анализ походки. Москва: Стимул; 1996. 375 с. [Starlings DV. *Klinicheskii analiz dvizhenii. Analiz pokhodki* [Clinical analysis of movements. Analysis gait]. Moscow: Stimulus; 1996. 375 p. (In Russ.)].
17. Ахпашев АА, Загородний НВ, Канаев АС и др. Функция коленного сустава во время ходьбы у больных с разрывом передней крестообразной связки коленного сустава до и после оперативного лечения. Травматология и ортопедия России. 2016;(2):15-24 [Akhpashev AA, Zagorodnii NV, Kanaev AS, et al. The function of the knee joint during walking in patients with anterior cruciate ligament rupture of the knee joint before and after surgical treatment. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2016;(2):15-24 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-15-24
18. St-Pierre DMM, Laforest S, Paradis S, et al. Isokinetic rehabilitation after arthroscopic meniscectomy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;64(5):437-43. doi: 10.1007/BF00625064
19. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:588-94. doi: 10.1136/ard.57.10.588
20. Elboim-Gabyzon M, Rozen N, Laufer Y. Quadriceps femoris muscle fatigue in patients with knee osteoarthritis. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1071-7. doi: 10.2147/CIA.S42094. Epub 2013 Aug 13.
21. Kerrigan CD, Lee LW, Collins JJ, et al. Reduced Hip Extension During Walking: Healthy Elderly and Fallers Versus Young Adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:26-30. doi: 10.1053/apmr.2001.18584
22. Goldberg SR, Stanhope SJ. Sensitivity of joint moments to changes in walking speed and body-weight-support are interdependent and vary across joints. *J Biomech.* 2013 Apr 5;46(6):1176-83. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.01.001

**Ответы на вопросы к статье
Ю.Л. Корсаковой и Т.В. Коротяевой
«Современная фармакотерапия
псориатического артрита»**

(с. 82):

- 1 - Б
2 - Г
3 - Г
4 - А
5 - Б
6 - А

Трудности выбора генно-инженерного биологического препарата для лечения псориаза и псориатического артрита

Марусенко И.М.¹, Везикова Н.Н.¹, Кондричина С.Н.¹, Сильвестрова Н.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», медицинский институт, кафедра госпитальной терапии, Петрозаводск, Россия; ²ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия ¹185910, Петрозаводск, пр-т. Ленина, 33; ²185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

¹Petrozavodsk State University, Medical Institute, Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk, Russia; ²V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia ¹33, Lenin Avenue, Petrozavodsk 185910; ²3, Pirogov St., Petrozavodsk 185019

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко; feva@karelia.ru

Contacts: Irina Marusenko; feva@karelia.ru

Поступила 04.04.18

В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациентки, страдающей тяжелой формой псориаза и псориатическим артритом. Недостаточная эффективность системной терапии псориаза потребовала подключения генно-инженерных биологических препаратов, но проведение этой терапии было сопряжено с трудностями. Особенности данного наблюдения являются развитие эритродермической формы псориаза на фоне лечения инфликсимабом и успешное применение в лечении псориаза препарата абатацепт, который не зарегистрирован в России в качестве средства для терапии данного заболевания.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; метотрексат; инфликсимаб; абатацепт; устекинумаб.

Для ссылки: Марусенко ИМ, Везикова НН, Кондричина СН, Сильвестрова НД. Трудности выбора генно-инженерного биологического препарата для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):111-115.

DIFFICULTIES IN CHOOSING A BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUG FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Marusenko I.M.¹, Vezikova N.N.¹, Kondrichin S.N.¹, Silvestrov N.D.²

The article presents a clinical observation of a patient with severe psoriasis and psoriatic arthritis. Due to insufficient efficacy of systemic therapy of psoriasis biologic disease-modifying therapy was started, but it was associated with difficulties. Development of erythrodermic form of psoriasis was observed during treatment with infliximab and abatacept was successfully used though it is not registered in Russia for the treatment of psoriasis.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; methotrexate; infliximab; abatacept; ustekinumab.

For reference: Marusenko IM Vezikova NN, Kondrichin SN, Silvestrov ND. Difficulties in choosing a biologic disease-modifying anti-rheumatic drug for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):111-115 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-111-115

Псориаз — это хронический иммунозависимый дерматоз, распространенность которого в разных странах мира составляет 2–4%. Псориатический артрит (ПсА) развивается у 30–40% больных псориазом с поражением гладкой кожи в любом возрасте, независимо от пола (мужчины и женщины болеют одинаково часто). Предикторами возникновения ПсА считают тяжелые формы псориаза, псориатическую ониходистрофию, энтезиты, метаболический синдром [1–4].

Больной, страдающий ПсА, занимает особое место в практике ревматолога, поскольку кроме поражения костно-мышечной системы имеет и кожные изменения. Качество жизни больного ПсА зачастую больше зависит от поражения кожи, с которым может коррелировать и выраженность болевых ощущений. Кроме того, такой пациент наблюдается двумя специалистами, принимающими решение о выборе терапии не всегда совместно. На современном этапе лечение псориаза и ПсА осуществляется с применением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая метотрексат (МТ) и циклоспорин А, а при их недостаточной эффективности — генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических препаратов (апремиласт, тофацитиниб) [4–10].

В настоящее время в Республике Карелия терапия ГИБП проводится в рамках высокотехнологичной медицинской помощи на базе ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», где созданы два центра генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) для ревматологических больных и пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. На сегодняшний день в ревматологическом центре ГИБТ 6 больных ПсА получают инфликсимаб (ИНФ), 6 — устекинумаб (УСТ), 2 — этанерцепт, 1 — адалимумаб, 1 — цертолизумаба пэгол, 1 — голимумаб, 1 — секукинумаб. К сожалению, дерматологи в нашей республике своевременно не назначают как БПВП, так и ГИБП пациентам с псориазом, независимо от тяжести кожного поражения, вовлечения ногтевых пластин или энтезисов.

В качестве примера особенностей ведения сложной больной с псориазом и ПсА приводим историю болезни пациентки, получавшей последовательно несколько ГИБП вследствие неэффективности стандартной терапии.

Больная К., 48 лет, врач, страдает псориазом с июня 2009 г. У родственников псориаз отсутствует. Заболевание дебютировало в виде ладонно-подошвенного псориаза с июня



Рис. 1. Поражение ладони у больной К. в дебюте псориаза в 2009 г.



Рис. 2. Ладонно-подошвенный псориаз у больной К. в декабре 2009 г. перед началом терапии ГИБП



Рис. 3. Пустулезные высыпания в области ладоней у больной К после трех инфузий ИНФ в феврале 2010 г.



Рис. 4. Псориаз эритродермия у больной К., март 2010 г. (а, б)



2009 г. с преимущественным поражением левой ладони (рис. 1). Из факторов риска, обсуждаемых для данной формы псориаза, у больной имеются женский пол и табакокурение. Дерматологом был диагностирован ладонно-подошвенный псориаз и начата локальная терапия глюкокортикоидными мазями. В связи с минимальной эффективностью локальной терапии начата системная терапия неотигозоном. На фоне системной терапии положительной клинической динамики не было, появились очаги на правой ладони; кроме того, отмечалась плохая переносимость неотигозона (тошнота, разбитость).

С осени 2009 г. отмечено обширное вовлечение кожи правой ладони и обеих подошв, появление артрита голеностопных суставов и воспалительной боли в спине.

Больная обследована в ревматологическом отделении ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», где выявлен правосторонний сакроилит. Лабораторные показатели воспалительной активности оставались в пределах нормы: уровень С-реактивного белка – 1,2 г/л, СОЭ – 12 мм/ч. Диагностирован ПсА и начато лечение МТ в дозе 15 мг/нед.

В связи с выраженностью псориаза (рис. 2) в сочетании с поражением костно-мышечной системы и неэффективностью сис-

темной терапии в декабре 2009 г. принято решение о назначении ГИБП. На тот момент был доступен первый зарегистрированный в России ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α) – ИНФ. После скрининга на туберкулез 28.12.2009 г. начаты инфузии ИНФ (Ремикейда) в дозе 5 мг/кг первоначально с положительным эффектом.

Однако с февраля 2010 г. после проведения третьей инфузии ИНФ отмечено ухудшение течения заболевания в виде появления пустулезных высыпаний в области ладоней (рис. 3) и подошв, повышения температуры тела до 37,5–38 °С с ознобами, слабости. Осмотрена дерматологом, рекомендована терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут в дополнение к метотрексату 15 мг/нед.

С 20.03.2010 г. отмечаются генерализация кожного поражения в виде эритродермии (рис. 4, а, б) с болевым синдромом и симптомами натяжения кожи, вовлечением волосистой части головы, лихорадка и разбитость, в связи с чем больная госпитализирована в ревматологическое отделение. Осмотрена дерматологом, диагностирована псориазическая эритродермия, рекомендованы плазмаферез и смягчающие кремы. В связи с поражением практически 90% кожи и тяжестью состояния больной были проведены 7 сеансов плазмафереза и пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг трижды. После пульс-терапии уменьшились гиперемия кожи и симптомы натяжения (рис. 5), прекратилась лихорадка и улучшилось общее самочувствие.

В дальнейшем, с учетом неэффективности проводимой терапии как стандартными препаратами, так и ГИБП, значительным снижением качества жизни, астенией и депрессией, в апреле 2010 г. больная была направлена на консультацию в Государственный научный центр дерматовенерологии (г. Москва) для определения дальнейшей тактики ведения. Было рекомендовано продолжить терапию МТ и системными глюкокортикоидами (ГК), несмотря на то что в международных рекомендациях по лечению псориаза отсутствует терапия системными ГК. Следующий период ведения пациентки был очень сложным, так как попытки увеличения дозы МТ приводили к выраженным неблагоприятным реакциям (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, а попытки отмены системных ГК – к появлению симптомов натяжения кожи и жжения. При этом сохранялись проявления ладонно-подошвенного псориаза, но удалось купировать эритродермию.

В январе 2011 г. в связи с тяжелым течением ладонно-подошвенного псориаза, резко нарушающим качество жизни и трудоспособность, торпидностью заболевания к стандартной терапии, развитием псориазической эритродермии на фоне терапии ИНФ, больная была обсуждена на отборочной комиссии центра ГИБТ ревматологического отделения ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Коллективно было принято решение о назначении в дополнение к терапии МТ 15 мг/нед препарата абатацепт (АБЦ; Оренсия®). АБЦ представляет собой блокатор стимуляции Т-лимфоцитов, который связывает CD80- и CD86-рецепторы на антигенпрезентирующей клетке, предотвращая взаимодействие с CD28-рецептором Т-лимфоцита [11, 12].

В Российской Федерации АБЦ зарегистрирован с единственным показанием к применению — ревматоидный артрит (РА), однако в ряде стран препарат зарегистрирован и для лечения псориаза. Поскольку в нашей клинической ситуации АБЦ назначался по незарегистрированному показанию, было подготовлено информированное согласие, которое одобрил локальный этический комитет ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Перед началом терапии пациентка подписала информированное согласие.

26.01.2011 г. выполнено первое внутривенное введение АБЦ в дозе 10 мг/кг, затем инфузии проводились на 2-й и 4-й неделях, в последующем — каждые 4 нед. Переносимость препарата — хорошая, к 6-й инфузии АБЦ достигнута стойкая стабилизация кожного поражения (рис. 6), отсутствуют системные проявления заболевания и артрит, полностью отменены системные ГК. Однако было отмечено повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в пределах трех норм, что потребовало уменьшить дозу МТ до 10 мг/нед. Больная продолжала получать АБЦ каждые 4 нед до апреля 2014 г., проявления псориаза были минимальными, НР не отмечалось.

После регистрации в РФ препарата УСТ (Стелара®) — блокатора интерлейкина (ИЛ) 12/23 с показанием псориаза отборочной комиссией центра ГИБТ принято решение о замене АБЦ на УСТ. 06.05.2014 г. выполнена первая подкожная инъекция УСТ в дозе 45 мг. До настоящего времени больная получает УСТ по 45 мг подкожно каждые 12 нед и МТ 10 мг/нед. На фоне данной терапии достигнута ремиссия псориаза (рис. 7), отсутствуют проявления поражения костно-мышечной системы, сохранены трудоспособность и удовлетворительное качество жизни.

Обсуждение

В описанном нами клиническом наблюдении у пациентки с торпидным течением ладонно-подошвенного псориаза и ПсА, не отвечающих на терапию стандартными синтетическими препаратами (МТ и неотигоном) в качестве первого ГИБП был закономерно выбран ингибитор ФНО α ИНФ. В литературе имеются данные о возможном развитии псориаза на фоне лечения ингибиторами ФНО α , что относят к парадоксальным НР [13, 14]. Подобные реакции описаны при лечении ингибиторами ФНО α пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом. По наблюдениям А.Н. Collamer и соавт. [15, 16], развитие псориаза на фоне терапии ингибиторами ФНО α не ассоциируется с какими-либо предрасполагающими факторами. В нашем центре ГИБТ мы наблюдали двух пациентов с РА, у которых псориаз дебютировал на фоне терапии ингибиторами ФНО α : в одном случае — адалимумабом, во втором — этанерцептом.

Однако развитие псориазической эритродермии у описанной нами пациентки было неожиданной и тяжелой НР на фоне терапии ИНФ. Псориазическая эритродермия встречается редко, у 1–2% больных, страдающих псориазом, при этом тяжесть процесса и острота течения требуют госпитализации. В эритродермию чаще трансформируется пустулезный псориаз. К провоцирующим факторам относят перенесенные инфекции (4%) и применение лекарственных средств (24%), однако в большинстве случаев предшествующие факторы выявить не удается [1, 2].

В литературе нам встретились описания противоположных клинических случаев: успешного купирования псориазической эритродермии с использованием ИНФ [17–19]. Так, I. Belinchon и соавт. [17] приводят наблюдение 54-летнего мужчины с площадью поражения кожи 80%, лихорадкой до 39 °С, интоксикацией, гипопроотеинемией и массивными отеками. Через 3 дня после первой инфузии ИНФ в дозе 3 мг/кг у больного купировалась лихорадка, уменьшились высыпания и отеки, а дальнейшая терапия привела к достижению PASI 8 и исчезновению общей симптоматики через 1 мес [17]. В наблюдении M.D.F. Takahashi и соавт. [18] описаны 7 пациентов с псориазической эритродермией, получавших ИНФ в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделях. Через 3–4 дня после первой инфузии все пациенты отмечали выраженное уменьшение зуда, ранимости, эритемы, непереносимости холода. Через неделю после второй инфузии у всех пациентов отмечалось значительное уменьшение шелушения, эритемы и инфильтрации, что позволило выписать их из стационара.

Вторым ГИБП в нашем наблюдении был АБЦ — блокатор стимуляции Т-лимфоцитов, который успешно применяется в лечении РА [11, 20–22]. Выбор АБЦ в нашем случае объясняется невозможностью применения другого блокатора ФНО α у пациентки после развития псориазической эритродермии на фоне лечения ИНФ, а также сохранением торпидного течения заболевания. АБЦ изучался в лечении псориаза, однако одной из его НР было псориазоподоб-



Рис. 5. Динамика ладонного псориаза у больной К. после плазмафереза и пульс-терапии



Рис. 6. Стабилизация кожного поражения у больной К. к 6-й инфузии АБЦ



Рис. 7. Ремиссия псориаза на фоне терапии УСТ

ное поражение кожи [23, 24]. Последующий опыт применения АБЦ при ПсА показал умеренную эффективность блокады костимуляции при данном заболевании суставов [25, 26]. В рамках рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) терапия АБЦ в течение 6 мес позволила достичь 20% уменьшения симптоматики артрита по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) у 48% пациентов (при использовании плацебо – у 19%). Этот эффект был более выражен при назначении АБЦ в дозе 10 мг/кг. Также в исследовании отмечены тенденция к уменьшению эрозий, остеоита и синовита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), улучшение функционального статуса и качества жизни. Однако ответ на терапию со стороны кожи был неоднозначным: у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , динамика кожного ответа была менее выраженной [26, 27].

В описанном нами клиническом наблюдении третьим ГИБП стал УСТ, который позволил достичь ремиссии заболевания у нашей пациентки. УСТ представляет собой моноклональное антитело к субъединице p40 ИЛ12/23. Блокада ИЛ12/23 высокоэффективна при псориазе, что подтверждено в различных РКИ [4, 7, 24, 28]. Так, в исследованиях PHOENIX 1 и PHOENIX 2 продемонстрирована высокая эффективность УСТ в сравнении с плацебо у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом: к 12-й неделе лечения 75% улучшение по индексу PASI достигнуто у 67,1% больных, получавших УСТ по 45 мг, и у 66,4% – при дозе 90 мг [29, 30]. В исследовании АССЕРТ у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени сравнивали эффективность УСТ и этанерцепта. К 12-й неделе терапии 75% улучшения PASI достоверно чаще достигали пациенты, получавшие УСТ: 67,5% при дозе 45 мг и 73,8% при дозе 90 мг по сравнению с 56,8% в группе этанерцепта [31]. Полученные в исследованиях данные позволяют рекомендовать УСТ и в качестве первого ГИБП в лечении тяжелого псориаза [32]. Кроме того, преимуществом препарата явля-

ется один из самых высоких показателей «выживаемости терапии» среди различных ГИБП по данным международных регистров [33, 34].

УСТ подтвердил свою эффективность и в лечении ПсА. Подавляя основные проявления – артрит, дактилит, энтезиты, спондилит, – он также сдерживает рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов [25, 35–37]. В исследованиях PSUMMIT-1 и -2 у пациентов с активным ПсА показана высокая эффективность УСТ, независимо от проводимой базисной терапии МТ. При этом эффект терапии стойко сохранялся к 52-й неделе наблюдения, как по счету энтезитов и дактилитов, так и по активности артрита: 20% ответ по ACR (ACR20) получен в 58%, ACR50 – в 34,2% и ACR70 – в 19,6% случаев [38, 39].

Данным клиническим примером нам хотелось продемонстрировать трудности ведения больного псориазом и ПсА. В представленном случае преобладало тяжелое поражение кожи с крайне слабым ответом на стандартную терапию и низким качеством жизни пациентки. Эти особенности потребовали выбора более активной терапии, причем потребовалось применение трех ГИБП с разным механизмом действия для достижения ремиссии заболевания. В течение всего времени активного лечения пациентка продолжает наблюдаться в центре ревматологического отделения, так как в Карелии применение ГИБП возможно только в центре ГИБТ.

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

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(12):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
- Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983–94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:569–79. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.003
- Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и псориатическим артритом. Москва; 2015. С. 41 [Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists. All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis. Moscow; 2015. P. 41 (In Russ.)].
- Mease P, Armstrong A. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423–41. doi: 10.1007/s40265-014-0191-y
- Coates L, Kavanaugh A, Mease P, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1060–71. doi: 10.1002/art.39573
- Коротаяева ТВ. Прогресс в лечении псориатического артрита. Фарматека. 2015;(7):21–7 [Korotayeva TV. Progress in the treatment of psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2015;(7):21–7 (In Russ.)].
- Коротаяева ТВ, Насонов ЕЛ. Стандарты терапии псориатического артрита. Научно-практическая ревматология 2009;47(3):29–37 [Korotayeva TV, Nasonov EL. Standards of therapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):29–37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1310
- Palfreeman A, McNamee K, McCann F. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:201–10. doi: 10.2147/DDDT.S32713
- Papp KA, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):668–77. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11168.x
- Насонов ЕЛ. Перспективы применения блокатора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2009;(1):45–52 [Nasonov EL. Prospects for the use of an abatacept T-lymphocyte costimulation blocker in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2009;(1):45–52 (In Russ.)].

12. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1470-9. doi: 10.1002/art.10294
13. Муравьев ЮВ. Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):531-4 [Muravyev YuV. What adverse reactions to biological agents are paradoxical? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):531-534 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-531-534
14. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:421-31. doi: 10.1586/eci.09.18
15. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008;59:996-1001. doi: 10.1002/art.23835
16. Collamer AN, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
17. Belinchon I, et al. Successful treatment of life-threatening erythrodermic psoriasis with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):171.
18. Takahashi MDF, Castro LGM, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):828-31. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08111.x
19. Livia AT, Antonio JR, Mathias CE, Pozetti EMO. Effectiveness and safety of infliximab for 11 years in a patient with erythrodermic psoriasis and psoriatic arthritis. *J Anais Brasil Dermatol.* 2017;92(5):743-5. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176565
20. Westhovens R, Kremer J, Moreland L, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5 year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009;36:736-42. doi: 10.3899/jrheum.080813
21. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
22. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(1):67-76 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2016;25(1):67-76 (In Russ.)].
23. Tanita K, Fujimura T, Kakizaki A, et al. Psoriasiform drug eruption caused by abatacept: immunohistochemical investigation of STAT signaling. *Case Rep Dermatol.* 2015;7:166-70. doi: 10.1159/000437415
24. Smith J, Cline A, Feldman SR. Advances in Psoriasis. *South Med J.* 2017;110(1):65-75. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000596
25. 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):60-69 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
26. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63:939-48. doi: 10.1002/art.30176
27. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic Arthritis: Current Therapy and Future Approaches. *Rheumatology.* 2015;54(1):20-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu237
28. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб — новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170-80 [Korsakova YuL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):170-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-646
29. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
30. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
31. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362:118-28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652
32. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol.* 2018 Feb;19(1):1-13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3
33. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14(7):706-14.
34. Egeberg A. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):509-19. doi: 10.1111/bjd.16102
35. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба — нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза. Современная ревматология. 2015;9(2):51-6 [Korotaeva TV, Loginova EYu. Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):51-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-51-56
36. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1000-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741
37. Kavanaugh A, Puig L, et al, on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1739-49. doi: 10.1002/acr.22645
38. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl):107-48.
39. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3 multicentre, double blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2

К 90-летию профессора Шакимовой Бакеш Шакимовны

28 ноября 2018 г. исполнилось 90 лет профессору, доктору медицинских наук, главному ревматологу Казахской ССР, Отличнику здравоохранения СССР, заслуженному работнику Высшей школы Республики Казахстан Шакимовой Бакеш Шакимовне.

Бакеш Шакимовна Шакимова в 1951 г. окончила лечебный факультет Казахского медицинского института (КазМИ) и затем, поступив в целевую аспирантуру в Ленинграде на кафедру гигиены труда и профессиональных заболеваний ГИДУВ, в 1955 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Опасность свинцового отравления у словолитчиков и стереотиперов Ленинградской полиграфической промышленности». В 1971 г. Б.Ш. Шакимова защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клинические варианты течения ревматизма у взрослых и его исходы в условиях г. Алма-Аты».

Весь свой последующий большой профессиональный путь Бакеш Шакимовна прошла в стенах одного вуза — Казахского медицинского института, в дальнейшем последовательно переименованного в Алматинский государственный медицинский институт (АГМИ), Казахский государственный медицинский университет (КазГМУ), Казахский национальный медицинский университет (КазНМУ) им. С.Д. Асфендиярова: с 1969 по 1983 г. заведовала кафедрой факультетской терапии лечебного и педиатрического факультетов АГМИ, с 1983 по 1995 г. — кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов АГМИ, с 1995 по 2004 г. Б.Ш. Шакимова — профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов КазГМУ.

Бакеш Шакимовна Шакимова внесла весомый вклад в развитие и становление ревматологической службы Казахстана: она была главным внештатным ревматологом Минздрава Республики Казахстан (1980—1997), под ее руководством в 1982 г. был создан Республиканский ревматологический центр, преобразованный в 1993 г. в Республиканский и городской ревматологический центр. В 1995 г. была образована Ассоциация врачей-ревматологов Республики Казахстан, президентом которой была избрана Б.Ш. Шакимова.

Бакеш Шакимовна постоянно поддерживала тесную связь с ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. С 1968 г. она являлась членом Всесоюзного научного общества ревматологов СССР (в настоящее время — Ассоциация ревмато-



логов России), с 1978 г. была членом союзной научной проблемной комиссии по ревматологии.

Вклад Б.Ш. Шакимовой в развитие отечественной ревматологии и клинической медицины высоко отмечен как у нас в стране, так и в СНГ. В 1998 г. на юбилейной конференции, посвященной 70-летию Ассоциации ревматологов России и 100-летию со дня рождения академика А.Н. Несте-

рова, она награждена дипломом почетного члена Ассоциации ревматологов России «За выдающиеся достижения в области ревматологии и плодотворное международное сотрудничество». В 2001 г. в честь празднования 70-летнего юбилея Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова Б.Ш. Шакимова награждена «Золотым стетоскопом» за выдающиеся достижения в клинической медицине, в 2003 г. на I-м Всероссийском конгрессе ревматологов, посвященном 75-летию Ассоциации ревматологов России, — юбилейной грамотой «За выдающийся вклад в развитие отечественной ревматологии».

Плодотворная лечебно-профилактическая работа и многолетняя педагогическая деятельность Бакеш Шакимовны Шакимовой были отмечены высокими наградами: в 1962 г. награждена значком «Отличник здравоохранения СССР», в 1981 г., в год празднования 50-летия АГМИ, ей присвоено почетное звание «Заслуженный работник Высшей школы Республики Казахстан».

Б.Ш. Шакимова осуществляла широкую и плодотворную научную деятельность, ею опубликовано более 200 научных работ (научных статей, сборников, руководств, методических рекомендаций), из них более 30 изданы за рубежом.

Б.Ш. Шакимовой подготовлено 20 кандидатов и три доктора медицинских наук; 9 из их диссертаций (8 кандидатских и одна докторская) защищены в Научно-исследовательском институте ревматологии (Москва).

Ученики Б.Ш. Шакимовой и сегодня продолжают сотрудничество с Институтом ревматологии им. В.А. Насоновой.

Коллектив ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», члены редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляют Бакеш Шакимовну со славным юбилеем и от всей души желают ей крепкого здоровья, неугасимого жизнелюбия и всего самого доброго!

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» № 21 от 8 декабря 2018 г.

Для ссылки: Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №21 от 8 декабря 2018 г. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):117-119.

For reference: Protocol of meeting of the profile Commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on the specialty «Rheumatology» №21 from December 8, 2018. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):117-119 (In Russ.).

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*
Секретарь: к.м.н. *Т.В. Дубинина*

На заседании присутствовало 50 членов Экспертного совета (ЭС).

Повестка

Приветствие участников – *главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, Президент АРР, академик РАН Е.Л. Насонов*

1. Лекарственное обеспечение больных ревматоидным артритом с умеренной и высокой активностью таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратом (сарилумаб)
 - Новые рубежи и достижения в лечении ревматоидного артрита. Место антител к рецепторам к ИЛ6 в терапии ревматоидного артрита – *академик РАН Е.Л. Насонов*
 - Роль ИЛ6 в патогенезе ревматоидного артрита и развитии коморбидных состояний. «Портреты» пациентов, которым может быть назначена терапия ингибитором ИЛ6Р – *профессор А.М. Лиля*
 - Ответы на вопросы, обсуждение резолюции ЭС

Вопросы организации ревматологической службы

2. Концепция развития послевузовского профессионального образования по специальности «Ревматология» – *Е.Г. Зоткин*

3. Ключевые факторы успеха: как Корея проводит Программы непрерывного образования – *Г.А. Тогызбаев*
4. Реабилитация в ревматологии: перспективы развития – *М.Л. Сухарева*
5. Обсуждение концепции создания и ведения регистров «Аутовоспалительные заболевания (болезнь Стилла у детей и взрослых, системная средиземноморская лихорадка)», «Подагра», «Системная красная волчанка» – *Е.Л. Насонов, И.П. Никишина, М.С. Елисеев, С.К. Соловьев*
6. Врачи и пациенты с псориатическим артритом: как стать ближе? – *Коротаева Т.В.*
АНО по поддержке пациентов с псориатическим артритом «Вместе». Перспективы взаимодействия – *А.А. Малышева*
7. Отчеты председателей комиссий по науке и образованию, организации ревматологической службы, международному сотрудничеству, работе с молодежью, междисциплинарным проблемам ревматологии. Планы работы комиссий на 2019 г. – *Е.Л. Насонов, Т.В. Дубинина, Д.И. Абдулганиева, А.А. Баранов, Т.В. Коротаева*
8. Утверждение плана мероприятий АРР на 2019 г.
9. Избрание секретаря ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология».

1

Рассмотрены вопросы лекарственного обеспечения больных ревматоидным артритом (РА). Отмечено, что в настоящее время за счет внедрения в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) были достигнуты значительные успехи в лечении данного заболевания. Однако у 20–40% пациентов имеется первичная неэффективность, а у части больных наблюдается потеря эффективности терапии с течением времени – так называемый феномен «ускорения эффекта», что диктует необходимость пересмотра тактики лечения. В связи с этим появление новых групп лекарственных препаратов, в частности ингибитора рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) второго поколения – сарилумаба, расширяет возможности контроля активности и прогрессирования РА.

Сарилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 к рецептору ИЛ6 α (анти-ИЛ6 α), которое селективно связывается с мембранным и растворимым ИЛ6Р. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в ноябре 2018 г. для лечения РА умеренной или высокой активности. Рассмотрены имеющиеся в настоящее время результаты исследований, касающихся краткосрочной и долгосрочной эффективности и безопасности сарилумаба, и обсуждены вопросы лекарственного обеспечения больных РА.

Эффективность и безопасность сарилумаба были оценены в трех рандомизированных двойных слепых контролируемых мно-

гоцентровых исследованиях у пациентов старше 18 лет с РА умеренной или высокой степени активности. Результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) MOBILITY подтвердили эффективность комбинированной терапии сарилумабом и метотрексатом в отношении снижения активности и прогрессирования РА у пациентов с неадекватным ответом на терапию метотрексатом. При использовании этой лекарственной комбинации клиническая ремиссия была достигнута у 70,7%, не было отмечено признаков прогрессирования рентгенологических изменений у 56% пациентов в течение более чем 1 года. Опыт, накопленный в рамках исследования TARGET, свидетельствует о том, что при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) или, в случае их непереносимости, комбинированная терапия сарилумабом с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) позволяет достичь ремиссии и поддерживать ее у 53,5% пациентов в течение 3 лет. По данным РКИ MONARCH, в котором сравнивали монотерапию сарилумабом в дозе 200 мг с монотерапией адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз каждые 2 нед было выявлено, что на 24-й неделе терапии у пациентов, получавших сарилумаб в дозе 200 мг, отмечалось более выраженное снижение активности заболевания по сравнению с исходным по DAS28-COЭ (-3,28), чем у пациентов, получавших адалимумаб (-2,20; $p < 0,0001$). На 48-й неделе терапии у пациентов, переклещенных с адалимумабом на сарилумаб и изначально получавших сарилумаб в дозе 200 мг, часто-

та ремиссии по DAS28-СРБ (<2,6) составила 52,9 и 52,1% соответственно. Результаты данного исследования продемонстрировали превосходство монотерапии сарилумабом над монотерапией адалимумабом в отношении подавления активности заболевания и улучшения физической функции пациентов с активным РА, которые не могут продолжать лечение метотрексатом из-за его непереносимости или недостаточной эффективности.

Безопасность сарилумаба в сочетании с БПВП была оценена на основании данных 9 клинических исследований, два из которых были плацебоконтролируемыми, с включением 3358 пациентов с длительностью наблюдения 9000 пациенто-лет. Данные долгосрочных наблюдений в целом свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности сарилумаба. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были нейтропения, повышение уровня аланинаминотрансферазы, эритема в месте инъекции, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. Наиболее частыми серьезными НЛР были инфекции. Таким образом, сарилумаб обладает сопоставимым профилем эффективности и безопасности с тоцилизумабом — гуманизированным моноклональным антителом к ИЛ6, но при этом имеет ряд значимых преимуществ. Частота введения подкожной формы сарилумаба — каждые 2 нед, тоцилизумаба — каждую неделю. Срок хранения сарилумаба при комнатной температуре составляет 14 дней, у тоцилизумаба — 8 ч. Перечисленные отличия могут способствовать повышению приверженности пациентов терапии сарилумабом и снижению стоимости лечения.

2

Обсуждена концепция развития дополнительного профессионального образования по специальности «Ревматология». Члены профильной комиссии были ознакомлены с основными документами, регламентирующими подготовку врачей по специальности «Ревматология», а также с новыми формами реализации и освоения образовательных программ в соответствии со ст. 15 и 16 ФЗ №273. Более подробно была обсуждена сетевая форма реализации образовательных программ, которая позволяет объединить ресурсы нескольких организаций, осуществляющих образовательную деятельность. В ходе дискуссии было принято решение разработать единые требования к образовательным программам по специальности «Ревматология», которые позволят улучшить качество преподавания и, следовательно, знаний, необходимых врачу-ревматологу для осуществления профессиональной деятельности. Дальнейшее обсуждение возможности оптимизации подготовки врачей по специальности «Ревматология» пройдет на «Профессорском форуме», который планируется провести в феврале 2019 г.

3

Обсужден опыт Республики Корея в области оказания медицинской помощи населению и профессиональной подготовки и переподготовки врачей различных специальностей, а также перспективы сотрудничества с Корейской ассоциацией ревматологов. Было отмечено, что Республика Корея имеет высокие показатели качества медицинской помощи среди стран ОЭСР, что проявляется постоянно растущей средней продолжительностью жизни, быстрым доступом к медицинским услугам и высококачественной медицинской помощи. Такие показатели были достигнуты благодаря разработанной и реализованной на практике системе профессионального обучения специалистов медсестринского дела и врачей. В Корее в настоящее время существует в общей сложности 36 колледжей, которые зачисляют выпускников средних школ в качестве новых студентов на комплексную 6-летнюю программу (2 года — подготовительный медицинский курс и 4 года — медицинский курс). Пять школ принимают выпускников базовых университетских курсов на 4-годичную программу по медицине. Все школы и колледжи проходят строгую аккредитацию, и только выпускники аккредитованных учреждений могут подать заявку на прохождение экзамена на получение лицензии. В течение последних 15 лет медицинское образование оценивается под руководством Корейского института медицинского образования. Все медицинские программы проходят несколько раундов аккредитации в соответствии с действующими

97 стандартами оценки. Корейский институт медицинского образования является национальным органом по аккредитации, и он полностью отвечает критериям международной аккредитации (КОИСА) активно поддерживает зарубежные мероприятия по оказанию медицинских услуг. Так, совместно с Университетом Енсе, Университетом Ханянг и Международным Корейским фондом сестринского дела реализуются программы по обучению медсестер. Программа Ли Чон Ука предоставляет стипендии для обучения на курсах для преподавателей, клинических курсах, в том числе по диагностике заболеваний и работе с медицинской техникой. Учитывая передовой опыт Южной Кореи в профессиональном образовании, было принято решение о совместной работе по разработке Евразийских клинических руководств (первое — по ревматоидному артриту), обучающих программ, в том числе с использованием IT-технологий, проведении научных конференций. Проголосовали «за» — единогласно.

4

Обсуждены перспективы развития реабилитации в ревматологии. Подчеркнуто, что до настоящего времени отсутствует единый подход к проведению реабилитационных мероприятий у пациентов с ревматическими заболеваниями, что непосредственно сказывается на их функциональной активности. Только 10–15% потребностей пациентов обеспечиваются реабилитацией по ревматологии и ортопедии, в то время как большинство из них остаются без своевременной качественной помощи. Нет единой системы маршрутизации пациентов после проведенного стационарного лечения. Санаторно-курортное обеспечение, несмотря на вновь появляющиеся возможности, не покрывает спрос даже на треть. Отсутствуют специализированные центры и отделения для периперационного (пред- и послеоперационная реабилитация) ведения пациентов в медицинских учреждениях. Отсутствует достаточное количество объектов здравоохранения с необходимой инфраструктурой и кадровыми ресурсами для оказания реабилитационных медицинских услуг пациентам, страдающим ревматическими заболеваниями. В связи с этим было предложено создать междисциплинарную экспертную группу по ревмореабилитации при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», целями которой будут улучшение знаний в области реабилитации ревматологических больных и повышение качества реабилитационной помощи данным пациентам. Принято решение поддержать создание междисциплинарной группы по ревмореабилитации. Проголосовали «за» — единогласно.

5

Представлена и обсуждена концепция создания и ведения регистров «Аутовоспалительные заболевания», «Подагра», «Системная красная волчанка». Предпосылкой к созданию регистров является отсутствие данных о распространенности подагры, гиперурикемии, системной красной волчанки и аутовоспалительных заболеваний в Российской Федерации, а также особенностей течения данных заболеваний в зависимости от региона, о наличии коморбидной патологии у этой категории пациентов, причинах смертности, эффективности проводимой терапии и ее безопасности. Создание регистров позволит систематизировать опыт по ведению пациентов, оптимизировать и улучшить качество оказания медицинской помощи.

6

Представлены перспективы создания и взаимодействия с автономной некоммерческой организацией (АНО) по поддержке пациентов с псориатическим артритом «Вместе». Целями создания данной организации являются содействие в повышении уровня образования врачей в области лечения псориатического артрита (ПсА) и укрепление междисциплинарного взаимодействия специалистов, осуществление и внедрение программы поддержки пациентов с ПсА, направленной на повышение уровня их приверженности лечению и улучшению качества жизни. Принято решение поддержать создание АНО по поддержке пациентов с ПсА «Вместе», избрав председателем попечительско-

го совета академика РАН Е.Л. Насонова, председателем экспертной группы – Т.В. Коротаеву, председателем пациентского совета – А.А. Малышеву. Проголосовали «за» – единогласно.

7

Заслушаны отчеты и планы работы на 2019 г. председателей комиссий Ассоциации ревматологов России по науке и образованию, организации ревматологической службы, международному сотрудничеству, работе с молодежью, междисциплинарным проблемами ревматологии. За текущий год комиссией по междисциплинарным проблемам ревматологии был разработан проект рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки активности и показаниям к применению ГИБП у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией – псориазом, ПсА, болезнью Крона, были определены основные вопросы, необходимые для включения в междисциплинарный опросник по выявлению симптомов псориаза, ПсА, БК для использования врачами-специалистами. Комиссией по организации ревматологической службы разработан профессиональный стандарт «Врач-ревматолог». По итогам обсуждения и согласования выделены две обобщенные трудовые функции: «Оказание медицинской помощи (за исключением высокотехнологичной) населению по профилю “Ревматология”» и «Оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю “Ревматология”». В 2018 г. в ответ на входящие письма из Минздрава России, Государственной Думы Российской Федерации, ФГБУ ЦЭККМП и других учреждений было подготовлено и отправлено более 20 исходящих ответов, касающихся вопросов оказания медицинской помощи населению по профилю «Ревматология». Проведен опрос среди главных внештатных специалистов-ревматологов различных регионов Российской Федерации о внесении изменений в нормативные документы федерального уровня, в частности Приложение №2 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. №2323-р (льготное обеспечение федеральных льготников, имеющих группу инвалидности) и постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. №890 «О государственной поддержке медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Принято решение одобрить

отчеты и планы работы комиссий на 2019 г. Одобрить внесение в Приложение №2 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. №2323-р (льготное обеспечение федеральных льготников, имеющих группу инвалидности) следующих лекарственных препаратов: микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, гидроксихлорохин, лефлуномид, алендроновая кислота, колхицин. Одобрить внесение изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. №890 «О государственной поддержке медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», расширив список следующими заболеваниями: псориатический артрит, системные васкулиты, дерматомиозит, полимиозит, системная склеродермия, болезнь Шегрена, вторичный лекарственный остеопороз. Разработать положения о внесении изменений в Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “Ревматология”». Проголосовали «за» – единогласно.

8

Представлен план мероприятий АРР и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой на 2019 г. Принято решение утвердить план мероприятий АРР и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой на 2019 г. Проголосовали «за» – единогласно.

9

Председатель профильной комиссии Экспертного Совета Минздрава России по специальности «Ревматология», главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России академик Е.Л. Насонов предложил рассмотреть кандидатуру Т.В. Дубининой, заведующей лабораторией научно-организационных проблем в ревматологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, на должность секретаря ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» и главного внештатного специалиста-ревматолога Центрального федерального округа (ЦФО). Принято решение одобрить кандидатуру Т.В. Дубининой на должность секретаря Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» и главного внештатного специалиста-ревматолога ЦФО. Проголосовали «за» – единогласно.

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

Минздраву России:

1. Внести дополнение в Приложение №2 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. №2323-р (льготное обеспечение федеральных льготников, имеющих группу инвалидности) следующих лекарственных препаратов: микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, гидроксихлорохин, лефлуномид, алендроновая кислота, колхицин.
2. Внести дополнение в Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. №890 «О государственной поддержке медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», расширив список следующими заболеваниями: псориатический артрит, системные васкулиты, дерматомиозит, полимиозит, системная склеродермия, болезнь Шегрена, вторичный лекарственный остеопороз.
3. Утвердить Т.В. Дубинину в качестве секретаря профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»
4. Утвердить Т.В. Дубинину в качестве главного внештатного специалиста-ревматолога ЦФО.

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. В целях улучшения лекарственного обеспечения больных РА рекомендовать включить сарилумаб в национальные клинические рекомендации по лечению РА умеренной или высокой активности у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими БПВП или при их непереносимости, в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии при непереносимости или при нецелесообразности терапии метотрексатом.
2. Разработать положение и программу о совместном сотрудничестве с Корейским колледжем ревматологов.
3. Одобрить создание междисциплинарной экспертной группы по ревмореабилитации.
4. Поддержать создание и ведение регистров «Аутовоспалительные заболевания», «Подagra», «Системная красная волчанка».
5. Одобрить создание АНО по поддержке пациентов с псориатическим артритом.
6. Утвердить план мероприятий АРР на 2019 г.

Председатель Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» академик РАН Е.Л. Насонов

Секретарь Экспертного совета Минздрава России к.м.н. Т.В. Дубинина

Барицитиниб (олумиант™) компании Лилли зарегистрирован в России для лечения ревматоидного артрита

Компания Лилли сообщает, что решением Минздрава России препарат барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) зарегистрирован в России для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с метотрексатом. Регистрационное удостоверение № ЛС-005270 от 20.12.2018.

Программа клинических исследований препарата барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) включает 8 международных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований I, II и III фазы и одно долгосрочное наблюдательное исследование⁶. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) продемонстрировал быстрое начало действия и значимое уменьшение боли уже на первой неделе терапии, а также показал устойчивый клинический эффект при длительном применении. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) при прямом сравнении с адалимумабом, в комбинации с метотрексатом, продемонстрировал более выраженную эффективность⁵. Эффективность и безопасность препарата барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) продемонстрирована в клинических исследованиях более чем у 3400 пациентов, получавших лечение в течение 5,5 года. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) одобрен к применению более чем в 50 странах мира.

О ПРЕПАРАТЕ БАРИЦИТИНИБ

Барицитиниб – пероральный селективный ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами, применяется 1 раз в день.

В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2 и, в меньшей степени, тирозинкиназы 2 и JAK3 (концентрация полумаксималь-

ного ингибирования: 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ соответственно). Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортеры сигнала и активаторы транскрипции), которые, в свою очередь, активируют экспрессию гена в клетке¹.

О ЗАБОЛЕВАНИИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Несмотря на совершенствование стратегии лечения ревматоидного артрита, применение базисных противовоспалительных препаратов и внедрение в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов, многие пациенты все еще не достигают ремиссии заболевания. Сохраняется высокая потребность в предоставлении дополнительных вариантов лечения для улучшения общего состояния пациентов²⁻⁴.

О КОМПАНИИ ЛИЛЛИ

Компания Лилли – международная инновационная фармацевтическая компания, основанная в 1876 г. На протяжении более чем 140 лет компания Лилли успешно разрабатывает эффективные методы помощи пациентам в области эндокринологии, онкологии, психиатрии, инфекционных заболеваний, неврологии, кардиологии и урологии. Компания развивает партнерские отношения с крупнейшими научными организациями по всему миру, что позволяет ей находить ответы на наиболее острые вопросы здравоохранения и удовлетворять самые неотложные медицинские нужды людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант™, 20.12.2018.
2. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. *Lancet*. 2016;388:2023-38.
4. Sustained Rheumatoid Arthritis Remission is Uncommon in Clinical Practice, *Arthritis Res Ther*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446437/>. Accessed April
5. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-62.
6. Al-Salama ZT, Scott LJ. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018. *Drugs*. 2018;78:761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4