

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2019; 57(2)

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

Т.В. Дубинина — к.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

T.V. Dubinina — PhD, 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
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галущко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия
Е.Г. Зоткин — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.М. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегий:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция
Р.Ф. ван Волленховен — профессор, Стокгольм, Швеция
А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания
М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия
М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия
Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тоғизбаев — 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
V.N. Amirdzhanova — 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:
Салугина С.О.,
Федоров Е.С.,
Агафонова Е.М.
«Моногенные аутоиммунные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу».
Кожные высыпания в виде крапивницы у пациентки М.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- Е.И. Алексеева, Москва, Россия
- В.В. Бадюкин, Москва, Россия
- А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
- И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
- А.Е. Каратеев, Москва, Россия
- В.Н. Коваленко, Киев, Украина
- В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
- Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
- 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
Главный редактор
(495) 109-29-10 доб. 1022
Ответственный секретарь
(495) 109-29-10 доб. 2902
Зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-29-10 доб. 1022
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном комитете
РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

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

Научно-практическая ревматология,
2019;57(2):121–245
© 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 22.04.2019
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

Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу	125
<i>Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018).	133
<i>Лисицина Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY)	142
<i>Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А., Куропаткин Г.В., Ширинский И.В., Ребров А.П., Шостак Н.А., Алиханов Б.А., Ушакова Е.Н., Камалова Р.Г., Смакотина С.А., Симаненков В.И., Повзун А.С., Захарьян И.И., Якушин С.С., Сандин М.Ю.</i>	
Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом	149
<i>Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б., Несмеянова О.Б., Бурмистрова А.Л.</i>	
Саркопения у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов	154
<i>Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г.</i>	
Сравнительная оценка эффективности деносумаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике	160
<i>Добровольская О.В., Коваленко П.С., Торопцова Н.В., Дыдыкина И.С., Никитинская О.А., Насонов Е.Л.</i>	
Гематологические проявления системной красной волчанки в ранней стадии: ассоциация с другими симптомами заболевания и возможное прогностическое значение.	166
<i>Петров А.В., Белоглазов В.А., Шадура Д.В., Гаффарова А.Р., Петров А.А.</i>	
Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование).	171
<i>Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Демидова Н.В., Аронова Е.С., Пиванова А.В., Борисова М.А., Глухова С.И., Старкова А.С., Савушкина Н.М., Красненко С.О., Нурбаева К.С., Баймеева Н.В., Тюрин И.А., Лиля А.М.</i>	
Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	175
<i>Белуосова Е.Н., Одицова А.Х., Протопопов М.С., Абдулганиева Д.И.</i>	
Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы	180
<i>Кошелева Н.М., Матянова Е.В., Федорова Е.В., Клименченко Н.И.</i>	
Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты CoReCap	186
<i>Эрдес Ш., Румянцев Д.Г., Смирнов А.В., Дубинина Т.В.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике	191
<i>Асеева Е.А., Соловьев С.К., Попкова Т.В., Никишина Н.Ю., Меснянкина А.А.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов	197
<i>Каратеев А.Е., Насонов Е.Л.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Регистры псориазического артрита. Обзор литературы	210
<i>Колтакова А.Д.</i>	

ОБЗОРЫ

Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке	218
<i>Соловьев С.К., Асеева Е.А., Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю., Насонов Е.Л.</i>	
Влияние генно-инженерных биологических препаратов на углеводный обмен и риск развития сахарного диабета	222
<i>Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования.	229
<i>Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава	235
<i>Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Нестеренко В.А.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

XXI век: изменения в Декларации Эриче о безопасности лекарственных препаратов.	243
<i>Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. 125
Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018) 133
Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study) 142
Nasonov E.L., Stanislav M.L., Raskina T.A., Kuropatkin G.V., Shirinsky I.V., Rebrov A.P., Shostak N.A., Alikhanov B.A., Ushakov E.N., Kamalova R.G., Smakotina S.A., Simanenkova V.I., Pavsun A.S., Zaharjan I.I., Yakushin S.S., Sandin M.Yu.
- Allelic polymorphisms of thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis 149
Devald I.V., Khodus E.A., Khromova E.B., Nesmeyanova O.B., Burmistrova A.L.
- Sarcopenia in older patients with osteoarthritis of large joints 154
Safonova Yu.A., Zotkin E.G.
- Comparative evaluation of denosumab efficacy of in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: results of 1-year study in clinical practice 160
Dobrovolskaya O.V., Kovalenko P.S., Toroptsova N.V., Dydykina I.S., Nikitinskaya O.A., Nasonov E.L.
- Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in the early stage: association with other symptoms of the disease and possible prognostic value 166
Petrov A.V., Beloglazov V.A., Shadyro D.V., Gafarova A.R., Petrov A.A.
- The relationship between the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis and the achieved level of its polyglutamates in erythrocytes (pilot study). 171
Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Demidova N.V., Aronova E.S., Pivanova A.V., Borisova M.A., Glukhova S.I., Starkova A.S., Savushkina N.M., Krasnenko S.O., Nurbaeva K.S., Baimeeva N.V., Tyurin I.A., Lila A.M.
- ASAS criteria for inflammatory back pain: diagnostic significance in patients with inflammatory bowel disease 175
Belousova E.N., Odintsova A.Kh., Protopopov M.S., Abduganieva D.I.
- Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes 180
Kosheleva N.M., Matyanova E.V., Fedorova E.V., Klimenchenko N.I.
- Disease activity and two-year sacroiliac joint changes according to instrumental study findings in a CoRSAr cohort of patients with early axial spondyloarthritis 186
Erdes Sh., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V., Dubinina T.V.

PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION

- Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice 191
Aseeva E.A., Soloviev S.K., Popkova T.V., Nikishina N.Yu., Mesnyankina A.A.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs 197
Karateev A.E., Nasonov E.L.

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Registers of psoriatic arthritis. Literature review 210
Koltakova A.D.

REVIEWS

- Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus 218
Soloviev S.K., Aseeva E.A., Zotkin E.G., Kireeva S.Yu., Nasonov E.L.
- Influence of biologics on carbohydrate metabolism and risk of diabetes 222
Kondratieva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Optimization of systemic juvenile arthritis treatment regimens with correction of tocilizumab intravenous administration according to data of observational retrospective study 229
Kaleda M.I., Nikishina I.P., Kostareva O.M.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Efficacy of local injection therapy with hyaluronic acid of different molecular weight in patients with knee osteoarthritis 235
Bialik V.E., Bialik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Nesterenko V.A.

INFORMATION

- XXI century: changes in the Erice Declaration on drug safety 243
Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.

Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу

Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М.

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

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

Контакты: Светлана Олеговна Салугина;
pafon1@yandex.ru

Contacts:
Svetlana Salugina;
pafon1@yandex.ru

Поступила 05.03.19

В статье представлены сведения о современном состоянии проблемы аутовоспалительных заболеваний (AB3) в ревматологии, отражены клинко-демографические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики основных моногенных AB3 (мAB3), наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике. Изложены подходы к диагностике и дифференциальной диагностике этих состояний. Представлены варианты классификации и диагностические критерии наиболее изученных мAB3. Показаны принципы лечения с акцентом на применение таргетной терапии ингибиторами интерлейкина 1 (ИЛ1). На клинических примерах продемонстрированы варианты поздней диагностики мAB3 у взрослых пациентов, заболевших в детском возрасте, с отражением различных вариантов мультиорганного поражения, а также показана эффективность терапии ингибитором ИЛ1β канакинумабом даже в подобных случаях с возможностью значительного регресса симптоматики и восстановлением удовлетворительного качества жизни.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых; CAPS; TRAPS; FMF; HIDS; интерлейкин1β; ингибиторы интерлейкина 1; лечение.

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):125-132.

MONOGENIC AUTO-INFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN AND ADULTS: WHAT A RHEUMATOLOGIST SHOULD KNOW

Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M.

The article presents information on the current state of the problem of autoinflammatory diseases (AID) in rheumatology, reflects the clinical and demographic, laboratory and molecular genetic characteristics of the main monogenic AID (mAID), the most common in real clinical practice. Approaches to the diagnosis and differential diagnosis of these conditions are presented. The variants of classification and diagnostic criteria of the most studied mAID are discussed. The principles of treatment with an emphasis on the use of targeted therapy with interleukin 1 (IL1) inhibitors are shown. The clinical examples demonstrate the variants of late diagnosis of the mAID in adult patients with the disease onset in childhood. Different variants of multi-organ damage are considered. Effectiveness of therapy with IL1β inhibitor kanakinumab is demonstrated. Even in such cases it provided the possibility of significant symptoms regression and restoration of a satisfactory quality of life.

Keywords: monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults; CAPS; TRAPS; FMF; HIDS; interleukin 1β; interleukin 1 inhibitors; treatment.

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):125-132 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132

Проблема аутовоспалительных заболеваний (AB3) в последнее десятилетие привлекает внимание широкой медицинской общественности и является предметом тщательного изучения врачами различных медицинских специальностей. AB3 долгое время традиционно находились в фокусе внимания иммунологов и даже относились к группе дефектов врожденного иммунитета [1]. Однако спектр проявлений этих заболеваний весьма разнообразен, к тому же они имеют мультиорганную природу, так что пациенты с AB3 могут попасть в поле зрения любого врача. Симпмокомплекс системного воспаления, характерный для AB3, нередко напоминают картину ревматических заболеваний, в связи с чем такие пациенты встречаются и в практике ревматолога.

AB3 — новое большое семейство заболеваний, первая характеристика которых была дана около 20 лет назад [1, 2]. Среди AB3 есть

болезни, имеющие наследственную моногенную природу, и мультифакториальные заболевания с полигенным характером наследования предрасположенности. Первоначально, в 1999 г., исследователи представляли AB3 как системные нарушения, характеризующиеся возникающим без причины воспалением при отсутствии аутоантител и антиген-специфических Т-лимфоцитов. Это определение базировалось в основном на опыте изучения двух заболеваний — семейной средиземноморской лихорадки (CCЛ; Familial Mediterranean Fever — FMF) и TRAPS-синдрома (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome), причинные мутации для которых впоследствии были идентифицированы [3, 4]. С годами определение менялось, и в конечном итоге на сегодняшний день оно формулируется следующим образом: AB3 — клинические нарушения, обусловленные дефектом или дисрегуляцией в системе врожденного

иммунитета, характеризующиеся повторяющимся или продолжающимся воспалением (повышением уровней острофазовых маркеров) и дефицитом первичной патогенетической роли адаптивной иммунной системы (аутореактивных Т-клеток или аутоантител) [3].

АВЗ представляют собой гетерогенную группу редких генетически обусловленных заболеваний, основные проявления которых — эпизоды лихорадки в сочетании с другими симптомами: кожные высыпания, мышечно-скелетные, неврологические и другие проявления [5–10]. Обязательная составляющая данных состояний — наличие маркеров острофазового воспалительного ответа (повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка — СРБ, сывороточного амилоида А — SAA — и др.), отсутствие (по крайней мере в дебюте болезни) аутоантител и специфических аутореактивных клеток. Достаточно часто исходом заболевания является амилоидоз. В основе АВЗ лежит развитие системного асептического воспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета. Генетический дефект запускает процесс ускоренного (неадекватно реальным потребностям защиты макроорганизма) формирования супрамолекулярного белкового комплекса, называемого инфламмасомой, приводит к избыточному превращению неактивной формы интерлейкина 1β (ИЛ 1β) в его активную форму [11, 12]. ИЛ 1β является представителем большого семейства провоспалительных цитокинов и ключевой фигурой в развитии системного воспалительного процесса [13–15] (рис. 1). Данные патогенетические механизмы и клиничко-лабораторные проявления относятся только к отдельным представителям большой группы моногенных АВЗ (МАВЗ), связанных с определенными генетическими мутациями (табл. 1). К ним относятся в том числе заболевания, о которых пойдет речь в данной публикации: ССЛ/FMF, TRAPS-синдром, гипер-IgD-синдром/дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome — HIDS/MKD), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС; cryopyrin-associated periodic syndrome — CAPS). Течение МАВЗ может характеризоваться определенной периодичностью как при ССЛ, TRAPS-, HIDS/MKD-синдромах, так и при протекающих без четких периодов обострения, примером которых являются КАПС.

ССЛ/FMF, или периодическая болезнь, является одним из ярких представителей периодических лихорадок. Она описана в литературе одной из первых — в 1913 г., и стала прототипом многих АВЗ [16, 17]. Заболевание связано с мутацией в гене *MEFV*, идентифицированной в 1997 г., передается аутосомно-рецессивным (АР-) путем, чаще встречается среди определенных этнических групп (армяне, еврей-сефарды, арабы, турки). Клиническая картина характеризуется повторяющимися короткими (1–3 дня) эпизодами лихорадки, болями в животе или грудной клетке, моно-/олигоартритом, рожеподобной эритемой и повышением уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA). Риск развития амилоидоза составляет 25–30%. Нередки случаи заболевания среди родственников [7, 18, 19].

TRAPS-синдром известен с 1982 г., связан с мутацией в гене *TNFRSF1A* (идентифицирована в 1999 г.), передается аутосомно-доминантным (АД-) путем. Проявляется периодическими эпизодами лихорадки длительностью 1–3 нед, кожными высыпаниями — аннулярными или в виде мигрирующей болезненной эритемы, артритом, болями в животе, периорбитальным отеком, конъюнктивитом, повышением уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA). Риск развития амилоидоза составляет 25%. Встречаются случаи заболевания среди родственников [7, 20, 21].

HIDS/MKD-синдром описан в 1984 г., обусловлен мутацией в гене *MVK* (идентифицирована в 1997 г.), АР-путь передачи. Приступы характеризуются лихорадкой длительностью 5–7 дней, анорексией, недомоганием, гастроинтестинальными симптомами (боли в животе, диарея, рвота), оральными язвами, артралгиями/артритом, шейной лимфаденопатией, головными болями, спленомегалией, гепатомегалией [7, 22]. Кожные высыпания встречаются относительно нечасто, представлены быстро проходящими пятнисто-папулезными высыпаниями. Отмечается повышение уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA), IgD и IgA в крови, мевалоновой кислоты или мевалонного лактона в моче. Риск развития амилоидоза очень низкий — 3%. Согласно последним данным литературы, у 12% пациентов может развиваться синдром активации макрофагов [22].

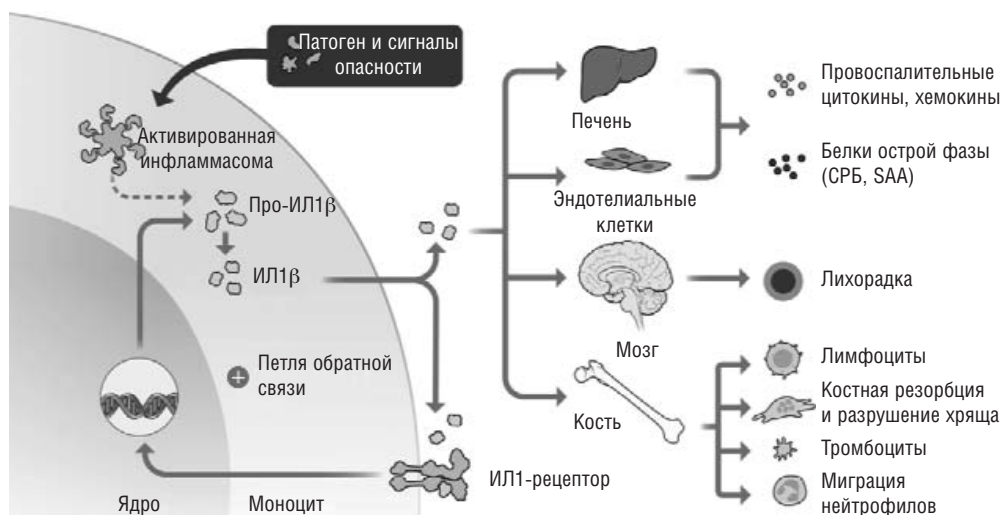


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития воспаления при МАВЗ

КАПС/CAPS-синдромы представлены тремя заболеваниями: семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria — FCAS/FCU); синдром Макл-Уэлса (Muckle-Wells Syndrome — MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / хроническое младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID). До верификации единой генетической основы (мутаций в гене *NLRP3*) считались самостоятельными заболеваниями, а потом стали рассматриваться как формы одного заболевания, различающиеся по выраженности клинической симптоматики [7, 8, 10]. Наиболее тяжело заболевание протекает у больных CINCA/NOMID. Эпизоды болезни не характеризуются отчетливой периодичностью. Клиническая картина представлена кожными, преимущественно уртикарноподобными, высыпаниями, лихорадкой, суставными проявлениями от артралгий, нетяжелых артритов при MWS до тяжелых артропатий с формированием деформаций и контрактур, обуславливающих функциональную недостаточность при CINCA/NOMID. Глазные проявления в виде конъюнктивитов, кератита, переходящих увеитов с вовлечением передних или задних отделов, с развитием неврита зрительного нерва и слепоты при CINCA/NOMID. Вовлечение центральной нервной системы характеризуется головными болями, при синдроме CINCA/NOMID — ранним развитием тяжелой патологии в виде рецидивирующих асептических менингитов, гидроцефалии, атрофии коры головного мозга, грубой задержки физического и психического развития. Формирование тяжелой нейросенсорной тугоухости и глухоты при MWS приходится на молодой взрослый возраст; при CINCA/NOMID оно выявляется уже в первые годы жизни и быстро приводит к необратимым изменениям. Иногда полная картина заболевания складывается на протяжении многих лет, начинаясь в раннем детском возрасте и продолжаясь десятки лет до постановки диаг-

ноза. В связи с этим некоторые авторы выделяют «детский» фенотип болезни, когда преобладают системные проявления, и «взрослый» — с превалированием органических нарушений и осложнений [23].

Диагностика и дифференциальная диагностика моногенных аутовоспалительных заболеваний

До настоящего времени диагностика АВЗ представляет большие сложности. Задержка в постановке диагноза составляет от нескольких лет до десятилетий [9, 24, 25]. Ситуация значительно улучшилась с момента открытия генетических мутаций, однако остается по-прежнему сложной. Поскольку АВЗ являются «диагнозом исключения», основным постулатом в их диагностике, особенно на ранних сроках заболевания, является исключение других состояний, которые могут протекать с аналогичной симптоматикой. К ним относятся различные инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, паразитарные), неопластические, воспалительные ревматические заболевания (системная красная волчанка, болезнь Стилла детей и взрослых, системные васкулиты и др.), воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты. Только при исключении всех возможных похожих состояний можно подозревать наличие АВЗ, при этом пользуясь приведенным ниже созданным нами алгоритмом.

Основы диагностики АВЗ

- Другие заболевания исключены.
- Этническая принадлежность — любая.
- Возраст — любой.
- Эпизоды повторяющейся (≥ 3 раз в течение года) фебрильной лихорадки.
- Кожные высыпания.
- Другие признаки.
- Острофазовые маркеры (СОЭ ≥ 30 мм/ч, СРБ ≥ 20 мг/л).
- Отсутствие аутоантител (антинуклеарный фактор — АНФ, ревматоидный фактор — РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП — и др.).

Таблица 1 Наследственные АВЗ [7]

Группы АВЗ	Заболевание (год обнаружения)	Расположение гена в хромосоме	Белок	Тип наследования	Год обнаружения гена
Периодические лихорадки	FMF (1945)	<i>MEFV</i>	Pyrin	АД	1997
	Hyper IgD (1984)	<i>MVK</i>	MVK	АД	1998
	TRAPS (1982)	<i>TNFRSF1A</i>	TNFR1	АД	1999
КАПС/CAPS-синдромы	FCAS, MWS, CINCA (1940, 1962, 1982)	<i>NLRP3</i>	Cryopyrin	АД	2000
	FCAS2 (2008)	<i>NLRP12</i>	NLPR12	АД	2008
Гранулематозные заболевания	Blau's syndrome (1985)	<i>CARD15/NOD2</i>	CARD15	АД	2001
Пиогенные заболевания	PAPA syndrome (1997)	<i>PSTPIP</i>	PSTPIP1	АД	2002
	Majeed syndrome (1989)	<i>LPIN2</i>	LPIN2	АД	2005
	DIRA (2009)	<i>IL1RN</i>	IL1Ra	АД	2009
	DITRA (2011)	<i>IL36RN</i>	IL36Ra	АД	2011
Полиартриты и паралич с ранним началом	DADA2 (2013)	<i>CERC1</i>	ADA2	АД	2013
Интерферопатии	Proteasome deficiencies Nakajo-Nishimura (1993), JMP/CANDLE (2010)	<i>PSMB8</i>	PSMB8	АД	2010
	SAVI (2014)	<i>TMEM173</i>	STING	АД	2014

- Генетический анализ, выявляющий патогенную мутацию причинного гена.

Для диагностики мАВЗ на сайте проекта EUROFEVER представлены дополнительные возможности: диагностический счет, разработанный в Госпитале Gaslini в Италии (Генуя) [26], классификационные критерии EUROFEVER [27], которые позволяют заподозрить или точно диагностировать то или иное заболевание, подтвердив его выявлением генетической мутации. Необходимо учитывать тот факт, что ввиду сложной и не абсолютной по точности диагностики мАВЗ генетическое подтверждение диагноза следует считать обязательным. Вспомогательное значение могут иметь представленные в литературе и используемые в практике специалистов, занимающихся проблемой АВЗ, клинические/диагностические классификационные критерии мАВЗ (табл. 2) [27, 28]. Однако их диагностическая ценность в настоящее время до конца не установлена, удовлетворяет не всех практических специалистов и, что самое важное, не учитывает генетический аспект. Разрабатываются новые диагностические критерии, в которые, кроме клинических признаков, в качестве одного из главных критериев включены генетическая мутация; вероятно, они будут более полезными и практически значимыми.

Генетическое тестирование проводится в специализированных лабораториях, имеющих опыт диагностики мАВЗ. Спектр мутаций при различных АВЗ представлен в регистре InfEVERs. Их достаточно много, тип мутаций может зависеть от популяции. Однако интерпретация полученных результатов представляет определенные сложности. При выявлении типичных высокопенетрантных мутаций в сочетании с клинической картиной диаг-

ности проста. Гораздо более сложным процессом является интерпретация выявленных низкопенетрантных мутаций или полиморфизмов у пациентов, имеющих полный или неполный симптомокомплекс болезни, например таких, как Q703K в гене *NLRP3* или R92Q и P46L в гене *TNFRSF1A*, которые выявляются у здоровых людей [5, 23, 29–32]. От типа мутации зависят также особенности клинической картины, в первую очередь у взрослых. Симптомокомплекс может быть неполным, атипичным, может быть представлен уникальными симптомами, такими как рецидивирующий перикардит или миокардит, например при TRAPS-синдроме. Еще более сложной ситуацией является диагностика АВЗ у пациентов, негативных по мутациям. Такое бывает у 40% пациентов с CINCA/NOMID, у них мутации могут определяться в соматической клетке [33].

Лечение моногенных аутовоспалительных заболеваний

Подходы к лечению мАВЗ в последние годы претерпели существенные изменения. До эры применения в ревматологии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ведение пациентов с мАВЗ представляло большие сложности. Применение различных симптоматических средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антигистаминных и антибактериальных средств не было эффективным. Использование глюкокортикоидов (ГК) приводило к улучшению, однако полного ответа не отмечалось, при отмене или снижении дозы возникали рецидивы, при длительном приеме пациенты страдали от общеизвестных осложнений ГК-терапии. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат, сульфасалазин,

Таблица 2 EUROFEVER клинические диагностические/классификационные критерии АВЗ* [28]

ССЛ		HIDS/MKD		КАПС		TRAPS	
Наличие признака	Баллы	Наличие признака	Баллы	Наличие признака	Баллы	Наличие признака	Баллы
Продолжительность эпизодов <2 дней	9	Возраст начала <2 лет	10	Уртикарная сыпь	25	Периорбитальный отек	21
Боль в грудной клетке	13	Афтозный стоматит	11	Нейросенсорная тугоухость	25	Продолжительность эпизодов >6 дней	19
Абдоминальная боль	9	Генерализованная лимфаденопатия или спленомегалия	8	Конъюнктивит	10	Мигрирующая сыпь***	18
Принадлежность к этносам Восточного Средиземноморья**	22					Миалгии	6
Принадлежность к этносам Северного Средиземноморья**	7	Болезненность лимфатических узлов	13			Родственники с аналогичным заболеванием	7
		Диарея (иногда/часто)	20				
		Диарея (всегда)	37				
Отсутствие признака	Баллы	Отсутствие признака	Баллы	Отсутствие признака	Баллы	Отсутствие признака	Баллы
Афтозный стоматит	9	Боль в грудной клетке	11	Экссудативный фарингит	25	Рвота	14
Уртикарная сыпь	15	Пограничное значение (cut-off)	>42	Абдоминальная боль	15	Афтозный стоматит	15
Увеличение шейных лимфатических узлов	10			Пограничное значение (cut-off)	>52	Пограничное значение (cut-off)	>43
Продолжительность эпизодов >6 дней	13						
Пограничное значение (cut-off)	>60						

Примечание. *Клинические признаки должны быть связаны с типичной лихорадочной атакой (при исключении интеркуррентных инфекций и коморбидных заболеваний). **Этносы Восточного Средиземноморья: турки, армяне, неашкеназские евреи, арабы. Этносы Северного Средиземноморья: итальянцы, испанцы, греки.

***Центробежные мигрирующие эритематозные бляшки в типичных случаях располагаются над зоной миалгий, обычно на конечностях и туловище.

циклоsporин А и др., также были неэффективны. Прорывом в лечении таких пациентов стало применение ГИБП, а именно — ингибиторов ИЛ1 (табл. 3), что было продиктовано патогенетическими механизмами развития болезней, в основе которых лежит избыточная продукция одного из мощных провоспалительных цитокинов ИЛ1β [34, 35]. В последние годы были проведены многоцентровые исследования, показавшие высокую эффективность и хорошую переносимость ингибитора ИЛ1 — канакинумаба, итогом чего стала регистрация этого препарата в России при основных МАВЗ — CAPS (с марта 2013 г.), TRAPS, HIDS и колхицин-резистентной FMF (с ноября 2016 г.) [5, 35–38].

Семейные случаи, диагностика, лечение моногенных аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых

Диагностика МАВЗ у пациентов детского возраста в настоящее время значительно улучшилась, несмотря на редкость данной патологии. Число наблюдаемых пациентов растет в различных федеральных центрах, диагнозы устанавливаются даже в отдаленных регионах России, хотя единый регистр пациентов с данными заболеваниями пока отсутствует. За 11 лет (с 2007 г.) в НИИР им. В.А. Насоновой МАВЗ диагностированы у 85 пациентов (FMF — 35, CAPS — 31, TRAPS — 19, HIDS — 4) на амбулаторном этапе или при стационарном обследовании, среди них взрослых пациентов — 21 (FMF — 5, CAPS — 11, TRAPS — 3, HIDS — 2). За последние 5 лет было выявлено 6 семей, в которых пациенты страдают CAPS (n=4) и TRAPS (n=2).

Как показала практика, диагностика МАВЗ у взрослых чрезвычайно затруднена ввиду недостаточной осведомленности «взрослых» врачей в этой области. Иногда пациенты проходят от одного до шести специалистов, прежде чем будет выставлен окончательный диагноз [5]. В первую очередь это касается взрослого контингента. Наименьшие диагностические трудности, по данным межцентровых исследований, возникают при диагностике FMF (особенно в странах, где это заболевание встречается достаточно часто), а также, в последние годы, CAPS. Сложнее поставить диагноз пациентам с TRAPS и HIDS. Отчасти установление диагноза стало возможным в связи с выявлением заболевания в семье у детей. Однако во взрослой ревматологической практике могут встретиться разные категории больных МАВЗ:

- взрослые пациенты, пришедшие от педиатров, у которых начало заболевания, его диагностика и нередко терапия пришлись на детский возраст;
- пациенты, у кого первые симптомы заболевания появились уже за пределами детства;
- пациенты, заболевшие в детстве, кому АВЗ было диагностировано только во взрослом состоянии.

Как правило, такие больные в течение многих лет проходят длительный путь с различными диагнозами (в том числе синдром Маршалла, ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит, системный васкулит, АВЗ неуточненное и др.). Они формируют серьезные органические нарушения и жизнеугрожающие осложнения. Примером сложной длительной диагностики может служить следующее клиническое наблюдение.

Пациентка М., 31 года, находилась на стационарном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 18.06 по 28.06.2018. Поступила с жалобами на боль в позвоночнике воспалительного ритма, боль и припухание в мелких суставах кистей и стоп, периодические подъемы температуры до фебрильных значений, потерю слуха. Из анамнеза было выяснено, что с двухлетнего возраста у пациентки отмечались кожные высыпания в виде крапивницы, эпизоды повышения температуры тела. Исключались различные ревматические заболевания, однако диагноз установлен не был. С 7-летнего возраста отмечено появление нестойких артритов, сохранялась сыпь, лихорадка. В 25 лет выявлено снижение слуха, установлен диагноз — нейросенсорная тугоухость, с 26 лет возникали периодическое покраснение глаз, конъюнктивиты, с 29 лет — боли в спине, не купирующиеся приемом НПВП. За время наблюдения регулярно отмечалось повышение СОЭ, уровня СРБ, иногда — нормальные значения показателей. По месту жительства выявлен HLA-B27-антиген, установлен диагноз: анкилозирующий спондилит (АС). С мая 2017 г. назначена терапия сульфасалазином в дозе 3 г/сут, которая не оказала положительного эффекта на течение заболевания, сохранялась лабораторная активность, проводились внутрисуставные инъекции в лучезапястные суставы в мае 2018 г. с коротким эффектом. При поступлении: состояние средней тяжести, беспокоят вялость, слабость, сонливость, снижение работоспособности, болезненность при пальпации в грудном, поясничном, шейном отделах позвоночника, ахилловых сухожилиях. Распространенные кожные высыпания в виде крапивницы (рис. 2). Активных артритов нет, все суставы внешне и функционально сохранены. По внутренним органам без видимой патологии. При обследовании в анализе крови: СОЭ — 12 мм/ч, л. — $8,2 \cdot 10^9/\text{л}$, Hb — 121 г/л, СРБ — 28,7 (норма 0–5 мг/л), РФ, АНФ, АЦЦП — отр. Осмотр окулистом — без патологии. Диагноз АС или другого ревматического заболевания не был подтвержден. При сборе дополнительного семейного анамнеза у отца и бабушки по отцовской линии выявлены сыпи, артриты, конъюнктивиты. Заподозрено наличие АВЗ — CAPS. Проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлена мутация в 3-м экзоне гена NLRP3 с.784C>T (p.R262X) в гетерозиготном состоянии, ответственная за развитие CAPS (MWS). Сульфасалазин отменен. Решением консилиума назначена терапия ингибитором ИЛ1 канакинумабом по 150 мг 1 раз в 8 нед подкожно.

Таблица 3 ГИБП, блокирующие функции ИЛ1

Характеристика	Анакинра (рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов ИЛ1)	Рилонацепт (рекомбинантные растворимые рецепторы ИЛ1)	Канакинумаб (полностью человеческое моноклональное антитело к ИЛ1β)
Путь введения	Подкожно	Подкожно	Подкожно
Доза	1–3 мг/кг (макс. 100 мг)	2,2 мг/кг (макс. 100 мг)	2–4 мг/кг
Кратность введения	Ежедневно	1 раз в неделю	1 раз в 4–8 нед

В нашей группе 22 пациентам (из них 7 — взрослые) назначен канакинумаб, который они продолжают получать в течение 1–5 лет с отчетливой положительной динамикой у большинства из них. Примером длительного эффективного применения ингибитора ИЛ1 канакинумаба может служить история болезни двух членов одной семьи (матери и дочери), страдающих CAPS (MWS) [39]. Под нашим наблюдением находятся две пациентки, мать и дочь, 1973 и 1996 г.р., которым в 2013 г. (только спустя 10 лет от начала наблюдения) был установлен указанный диагноз.

Анамнез заболевания у дочери: больна с 10-месячного возраста. В дебюте — лихорадка, сыпь по типу уртикарной и пятнисто-папулезной. В последующем присоединились мигрирующие артралгии и артриты, миалгии, боли в горле, в животе, рецидивирующий афтозный стоматит, повышение уровней острофазовых маркеров в крови (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Заболевание носило волнообразный характер со светлыми промежутками без лечения. В институте наблюдалась с 2004 г. (с 8 лет). С этого времени присоединились рецидивирующие конъюнктивиты, в 2006 г. (в 10 лет) диагностирован вялотекущий передний увеит ОС, который впоследствии не рецидивировал, отмечались эпизоды узловатой эритемы, язв гениталий (однократно), постоянное повышение уровней острофазовых маркеров. В 2013 г. выполнена аудиограмма — без патологии.

Анамнез заболевания у матери: больна с возраста 7 лет. В дебюте — мигрирующие рецидивирующие полиартралгии, артриты коленных, голеностопных, лучезапястных суставов. В течение 3 мес получала ГК. С 7 до 14 лет — сезонная бициллинопрофилактика. С 1990 г. (17 лет) — рецидивирующая сыпь по типу крапивницы, преимущественно на конечностях, рецидивирующая фебрильная лихорадка, выраженная слабость, утомляемость, боли в горле, афтозный стоматит, узловатая эритема, афты гениталий и анальной области. Атаки сопровождались значительным повышением уровней острофазовых маркеров. Имела две беременности (1995, 2006), двое родов путем кесарева сечения, во время которых отмечалось обострение всех проявлений заболевания (лихорадка, крапивница, стоматит, афты гениталий, прямой кишки, узловатая эритема, повышение уровней острофазовых маркеров). С 2000 г. (27 лет) присоединились рецидивирующий конъюнктивит, повышение СОЭ до 60 мм/ч. Стала отмечать снижение слуха вплоть до полной его потери и потребности в слухопротезировании. В НИИР наблюдалась с 2000 г., неоднократно госпитализирована.

Диагнозы, выставляемые дочери: синдром Висслера–Фанкони, системный ювенильный артрит, системный васкулит, болезнь Бехчета; матери: острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Стилла взрослых, болезнь Бехчета.

Лечение. У дочери — ГК внутрь, гидроксихлорохин, азатиоприн, циклоспорин А, применение которых не давало терапевтического эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК), на фоне снижения дозы отмечались рецидивы симптоматики. В 2011 г. (в 15 лет) — тонзиллэктомия. У матери: бициллинопрофилактика в течение 7 лет, ГК внутрь, гидроксихлорохин, азатиоприн, колхицин, метотрексат, применение которых не давало терапевтического эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК); на фоне снижения дозы отмечались ре-

цидивы симптоматики, сохранялось повышение уровня острофазовых маркеров.

В 2013 г. при молекулярно-генетическом исследовании 3-го экзона гена NLRP3 у матери и дочери выявлена мутация с.1043C>T (p.348Thr>Met) в гетерозиготном положении, в результате чего на основании данной находки и реви-зии всего анамнеза и клинической картины поставлен диагноз CAPS: MWS.

С 2013 г. по решению консилиума начато введение канакинумаба по 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед, который пациентки получают регулярно в регионе своего проживания уже в течение 5 лет с выраженным положительным эффектом. У обеих исчезли эпизоды лихорадки, сыпи, купировались суставные проявления, конъюнктивиты, стоматиты, не рецидивировала узловатая эритема. Все острофазовые маркеры (СОЭ, уровень СРБ, лейкоцитов) нормализовались. У дочери сохранен слух. У матери слух улучшился, она стала пользоваться слуховым аппаратом реже, нет протеинурии и других признаков амилоидоза. Переносимость препарата хорошая, побочных проявлений нет. Дочь заканчивает обучение в вузе, мать работает.

Однако существует много проблем у пациентов взрослого возраста, страдающих АВЗ. Остаются вопросы о долговременном течении АВЗ, отдаленных исходах, профессиональной и семейной жизни пациентов, фертильности и деторождении, социальных и психологических аспектах существования с редким заболеванием. Имеются публикации, отражающие удовлетворенность своей жизнью пациентов с АВЗ. Так, в работе G. Erbis и соавт. [40] оценивались социальные аспекты жизни 83 больных АВЗ разного возраста 5–78 лет (дети, подростки, взрослые, члены семей с АВЗ). Было выявлено, что жизнь с редкими заболеваниями крайне сложна и влияет на все аспекты, в том числе учебу и работу, общение с курирующими их врачами, которые не всегда обладают полной информацией по заболеванию и не знают, как вести себя с больными и членами их семей.

Не совсем пока ясно, как кодировать диагноз по МКБ-10, какие специалисты могут или должны наблюдать пациентов и назначать терапию, поскольку встретиться с таким больным могут не только ревматологи, но и иммунологи, аллергологи, инфекционисты, нефрологи, терапевты. Дорогостоящее лекарство, которое пациент должен получать пожизненно, крайне сложно получить в регионе



Рис. 2. Кожные высыпания в виде крапивницы у пациентки М., 31 года

проживания. Чрезвычайно сложной проблемой является физический и психологический переход во взрослую сеть, пациенты длительное время продолжают наблюдаться педиатрами.

Таким образом, АВЗ — редкие, хронические заболевания, характеризующиеся высоким воспалительным статусом. Прогноз у этих пациентов зависит от ранней постановки диагноза и раннего начала лечения. Пациенты с моногенными АВЗ встречаются в практике ревматолога, в связи с чем врачи должны быть информированы об основных клинико-лабораторных проявлениях, методах диагностики и лечения этих редких заболеваний и готовы к встрече с такими больными. Однако постановка диагноза должна осуществляться при участии экспертов в области изучения АВЗ. Повышение уровней острофазовых маркеров в крови в течение заболевания является облигатным признаком для постановки диагноза. Диагноз в большинстве случаев должен быть подтвержден генетически либо по полному симптомокомплексу болезни

при отсутствии сомнений в его наличии, что, как показывает практика, бывает крайне редко. Ввиду того что при АВЗ у большинства пациентов серьезные органические нарушения и осложнения развиваются во взрослом возрасте, именно в этот период больные нуждаются в тщательном наблюдении и лечении, требуют повышенного врачебного внимания для предотвращения серьезных последствий болезни.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Herz W, Bousgiha A, Gasanova JL. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;225:162.
2. Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. Современная ревматология. 2015;9(1):48-54 [Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):48-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
3. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515
4. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon G, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97:133-44. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7
5. Ozen S, Demir S. Monogenic periodic fever syndromes: treatment options for the pediatric patient. *Pediatr Drugs.* 2017;19:303-11. doi: 10.1007/s40272-017-0232-6
6. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:Article ID513782, 15 p. doi: 10.1155/2013/513782
7. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13:55-64 [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2014;13:55-64 (In Russ.)].
8. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Edited by Cassidy J.T. et al., 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642-60.
9. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549
10. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei: Uchebno-metodicheskoe posobie [Autoinflammatory diseases and syndromes in children: Teaching aid]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p. (In Russ.)].
11. Dinarello C. A Signal for the Caspase-1 Inflammasome Free of TLR. *Immuniti.* 2007;26:383-5. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.005
12. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016
13. Lachmann HJ, Quartier P, So A, et al. The Emerging Role of Interleukine-1 in Autoinflammatory Diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63:314-24. doi: 10.1002/art.30105
14. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
15. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил.4):5-18 [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl 4):5-18 (In Russ.)].
16. Janeway TC, Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys.* 1908;23:504-18.
17. Reimann HA. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Jam Med Assoc.* 1948;136(4):239-44. doi: 10.1001/jama.1948.02890210023004
18. Gattorno M., editor. Familial Mediterranean fever. Springer; 2015.
19. Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты: Методическое пособие. Ереван; 2012 [Amaryan GG, Sarkisyan TF, Airapetyan AS. *Semeinaya sredizemnomorskaya likhoradka u detei (periodicheskaya bolezn'): klinicheskie i geneticheskie aspekty: Metodicheskoe posobie* [Familial Mediterranean fever in children (recurrent illness): clinical and genetic aspects: Toolkit]. Erevan; 2012 (In Russ.)].
20. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;0:1-8.

21. Федоров ЕС, Салугина СО, Соболева МК. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. Современная ревматология. 2015;9(1):60-5 [Fedorov ES, Salugina SO, Soboleva MK. A familial case of TRAPS in a Russian population. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):60-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-60-65
22. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Ped Rheumatol*. 2016;14:30.
23. Cantarini L, Vitale A, Lucherini OM, et al. Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: myths and truths intertwined. *Rheumatismo*. 2013;65(2):55-62. doi: 10.4081/rheumatismo.2013.55
24. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
25. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International retrospective chart review of treatment patterns in severe familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-associated periodic syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency / Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res*. 2017;69(4):578-86. doi.org/10.1002/acr.23120
26. Gattorno M, Sormani NP, D'Ostualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1823-32. doi: 10.1002/art.23474
27. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005
28. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580
29. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271
30. Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов NLRP3, TNFRSF1A, MVK у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33-44 [Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the NLRP3, TNFRSF1A, and MVK genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-33-43
31. Von Muhlenen I, Gabay C, Finckh A, et al. NLRP3 Q703K and TNFRSF1A R92Q mutations in a patient with autoinflammatory disease. *Ped Rheumatol*. 2015;13(1):P47 (abstract). doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P47
32. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Longterm clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1141-50. doi: 10.1002/art.30237
33. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3625-32. doi: 10.1002/art.30512
34. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351
35. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223-44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641
36. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(6):315-9. doi: 10.1177/1759720X13502629
37. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biol Targ Ther*. 2010;4:131-8.
38. Benedetti F, Gattorno M, Ben-Chetrit E, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908-19. doi: 10.1056/NEJMoa1706314
39. Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Евсикова МД. Семейный случай синдрома Muckle-Wells в российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом. Современная ревматология. 2015;9(1):66-71 [Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Evsikova MD. A familial case of Muckle-Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):66-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-66-71
40. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, et al. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16:81. doi: 10.1186/s12969-018-0300-7

Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018)

Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г.

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

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

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; talisitsyna@rambler.ru

Contacts: Tatyana Lisitsyna; talisitsyna@rambler.ru

Поступила 11.02.19

Статья посвящена новым рекомендациям EULAR 2018 г. по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (ББ), которые включают 5 принципов и 10 конкретных рекомендаций, касающихся лечения различных органных поражений. Рассмотрены методология их создания, а также нерешенные вопросы ведения пациентов с ББ, которые планируется исследовать в будущем.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; рекомендации.

Для ссылки: Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):133-141.

NEW GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BEHCET'S DISEASE/SYNDROME (EULAR, 2018)

Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G.

The article is devoted to the new guidelines of EULAR on the management of patients with Behcet's disease/syndrome (BD), which include 5 principles and 10 specific recommendations for the treatment of various organ lesions. The methodology of their creation, as well as unresolved issues of management of patients with BD, which are planned to be investigated in the future, are considered.

Keywords: Behcet's disease; recommendations.

For reference: Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):133-141 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141

Болезнь/синдром Бехчета (ББ) представляет собой системный васкулит сосудов различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему (ЦНС) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В ведение пациентов с ББ вовлечены врачи различных специальностей. Клинические проявления и течение ББ различаются у представителей разных национальностей. Для оптимизации рекомендаций по ведению пациентов с ББ необходим консенсус между экспертами различных специальностей из разных стран мира.

Первые рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) по ведению пациентов с ББ, появившиеся в 2008 г., вызвали большой интерес и помогли врачам различных специальностей в лечении таких больных [1]. Девять рекомендаций 2008 г. были сформулированы после анализа данных литературы, применения метода Делфи и двух консенсусных совещаний экспертов рабочей группы, в состав которой вошли ревматологи, офтальмологи, дерматологи, невролог и пациент. Сила 5 из 9 рекомендаций была D, т. е. они целиком или частично основаны только на экспертном мнении. К настоящему времени назрела необходимость в обновлении существующих рекомендаций в связи с появлением новых публикаций о ведении больных ББ и лекарственных препаратах, используемых для их терапии. Особенно много работ в последние годы касается применения генно-инже-

нерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения ББ. Также появилось больше работ по лечению поражений ЖКТ при ББ и использованию антикоагулянтов у пациентов с тромбозами. Одним из недостатков предыдущих рекомендаций было отсутствие четких указаний относительно вариантов хирургического лечения поражения сосудов при ББ.

Целью рабочей группы EULAR 2018 г. было обновление и улучшение имеющихся рекомендаций в свете новых исследований и определения областей для будущих. Целевой аудиторией для данных рекомендаций являются врачи-терапевты всех специальностей и хирурги, занимающиеся лечением пациентов с ББ.

При подготовке рекомендаций были использованы стандартные, одобренные EULAR, подходы. Была создана рабочая группа, включающая 20 экспертов по лечению ББ из европейских стран и Кореи, одну медицинскую сестру, двух пациентов с ББ, двух стипендиатов, членов EMEUNET, ответственных за систематический обзор литературы, и одного старшего методиста. Экспертами были врачи различных специальностей, вовлеченные в лечение пациентов с ББ: терапевты, ревматологи, офтальмологи, дерматологи, неврологи, гастроэнтерологи, стоматологи и сосудистые хирурги. В результате анализа данных литературы и опыта экспертов были сформулированы пять всеобъемлющих принципов и 10 рекомендаций по ведению пациентов с ББ (табл. 1) [2]. Уровень доказательности и сила рекомендаций были определены в соответствии с Оксфордской системой оценки [3].

Таблица 1 Рекомендации EULAR 2018 г. по лечению болезни/синдрома Бехчета

	Принципы и рекомендации	Уровень доказательности*	Сила рекомендации**	Уровень согласия экспертов
Всеобъемлющие принципы	• ББ – хроническое заболевание, которое характеризуется чередованием обострений и ремиссий, и целями лечения ББ являются быстрое подавление воспаления в период обострения, уменьшение числа рецидивов и предотвращение необратимых повреждений органов. • Для оптимального ведения больных ББ необходим мультидисциплинарный подход. • Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести органных поражений, а также предпочтений пациента. • Офтальмологические, сосудистые, неврологические и желудочно-кишечные проявления ББ могут ассоциироваться с более тяжелым прогнозом. • Проявления болезни могут улучшаться со временем у многих пациентов	н/п	н/п	9,5±0,7
1. Кожно-слизистые проявления	Для лечения язв слизистых оболочек рта и гениталий местно должны использоваться ГК. Для профилактики рецидивов кожно-слизистых проявлений, в первую очередь – узловатой эритемы и язв гениталий, должен применяться колхицин (IB). Местные и/или системные косметические средства, использующиеся при лечении <i>acne vulgaris</i> , дополнительно рекомендованы при папулопустулезных и/или акнеподобных высыпаниях (IV). Язвы на ногах при ББ могут быть обусловлены хронической венозной недостаточностью или облитерирующим васкулитом, в связи с чем курация таких пациентов должна проводиться совместно с дерматологами и/или сосудистыми хирургами. В отдельных случаях следует назначать такие препараты, как АЗА, талидомид, ИФН α , иФНО α и апремиласт	IB/IV IV IB	A/D D A	9,4±0,8
2. Поражение глаз	Лечение увеита у больных ББ требует тесного сотрудничества с офтальмологами, целью терапии является достижение и поддержание ремиссии. Любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать АЗА (IB), ЦсА (IB), ИФН α (IIA) или иФНО α (IIA). ГК системно нужно назначать только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом (IIA). При первичных или повторных эпизодах острого увеита, угрожающего потерей зрения, показаны высокие дозы ГК, ИНФ или ИФН α . Дополнительно к системному лечению могут использоваться интравитреальные инъекции ГК у пациентов с односторонним обострением увеита	IB/IIA IIA	A/B B	9,5±0,6 9,4±0,7
3. Изолированный передний увеит	Системное назначение иммуносупрессантов показано пациентам с изолированным передним увеитом, имеющим плохие прогностические факторы – молодой возраст, мужской пол и ранний возраст начала ББ	IV	D	9,0±0,8
4. Острый тромбоз глубоких вен	В случае острого тромбоза глубоких вен при ББ применяются ГК и иммуносупрессанты, такие как АЗА, ЦФ или ЦсА	III	C	9,3±0,8
5. Рефрактерный венозный тромбоз	Пациентам с рефрактерным к терапии венозным тромбозом показано лечение иФНО α . Антикоагулянты могут быть назначены, если риск кровотечения низкий, а аневризмы легочной артерии исключены	III	C	8,7±0,8
6. Поражение артерий	Для лечения аневризм легочной артерии при ББ рекомендуются высокие дозы ГК и ЦФ. В рефрактерных случаях должны использоваться иФНО α . У пациентов с легочным кровотечением или высоким риском кровотечения методом выбора является эмболизация артерий, а не открытая операция. У пациентов с аневризмами периферических артерий или аорты консервативное лечение ГК и ЦФ должно предшествовать хирургическому вмешательству. В случае появления жизнеугрожающих симптомов показано оперативное лечение и стентирование артерий	III III	C C	9,2±0,9 9,0±1,0
7. Поражение ЖКТ	Поражение ЖКТ при ББ должно быть подтверждено эндоскопическими и/или другими методами визуализации. Следует исключить язвы, связанные с приемом НПВП, воспалительные заболевания кишечника и инфекции, такие как туберкулез	III	C	9,2±0,9
8. Рефрактерное/тяжелое поражение ЖКТ	Срочная консультация хирурга необходима в случае перфорации, кишечной непроходимости и желудочно-кишечного кровотечения у пациента с ББ. В период обострения поражения ЖКТ у больных ББ показано назначение ГК в сочетании с болезнью-модифицирующими препаратами, такими как производные 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) или АЗА. В тяжелых и/или рефрактерных случаях должны назначаться иФНО α и/или талидомид	III	C	8,8±0,9
9. Поражение ЦНС	При остром паренхиматозном поражении ЦНС при ББ должны назначаться высокие дозы ГК с последующим медленным их уменьшением, совместно с иммуносупрессантами, например АЗА. Следует избегать назначения ЦсА у этих пациентов. Моноклональные антитела к ФНО α используются в качестве препаратов первой линии при тяжелом поражении ЦНС или у рефрактерных пациентов. Первый эпизод тромбоза венозных синусов головного мозга требует применения высоких доз ГК с последующим медленным их снижением. Антикоагулянты следует назначать на короткий срок, при этом должен проводиться скрининг на вовлечение экстракраниальных сосудов	III III	C C	9,1±1,2 9,0±0,8
10. Поражение суставов	Пациентам с острым артритом при ББ показано, в первую очередь, лечение колхицином. Острый моноартрит может купироваться внутрисуставным введением ГК. В случае рецидивирующего или хронического артрита должны назначаться АЗА, ИФН α или иФНО α .	IB	A	9,0±1,0

Примечание. н/п – не применимо, * – уровень доказательности: IA – метаанализ РКИ; IB – как минимум одно РКИ; IIA – как минимум одно контролируемое исследование без рандомизации; IIB – как минимум один тип квази-экспериментального исследования; III – описательные исследования, такие как сравнительные, корреляционные, случай-контроль; IV – отчеты экспертных комиссий или мнения и/или клинический опыт авторитетных экспертов; ** – сила рекомендаций, основанная на доказательности: A – I категория доказательности; B – II категория доказательности или экстраполированные рекомендации из I категории доказательности; C – III категория доказательности или экстраполированные рекомендации из категорий I и II доказательности; D – IV категория доказательности или экстраполированные рекомендации из категорий II и III доказательности. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ГК – глюкокортикоиды, АЗА – азатиоприн, ЦсА – циклоспорин А, ЦФ – циклофосфамид, ИФН α – интерферон γ , иФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли α , НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ИНФ – инфликсимаб.

Принципы ведения пациентов с болезнью/синдромом Бехчета

- ББ — хроническое заболевание, которое характеризуется чередованием обострений и ремиссий, и целью лечения ББ является быстрое подавление воспаления в период обострения, уменьшение числа рецидивов и предотвращение необратимых повреждений органов.
- Для оптимального ведения больных ББ необходим мультидисциплинарный подход.
- Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести органных поражений, а также предпочтений пациента.
- Офтальмологические, сосудистые, неврологические и желудочно-кишечные проявления ББ могут ассоциироваться с более тяжелым прогнозом.
- Проявления болезни могут улучшаться со временем у многих пациентов.

Характерное для ББ чередование периодов обострения и ремиссии, различия в естественном течении заболевания с преимущественным поражением различных органов и систем, так же как и различия в течении заболевания у мужчин и женщин, предполагает индивидуальный подход к терапии ББ. Кожно-слизистые симптомы и поражение суставов при ББ приводят к ухудшению качества жизни, но не вызывают необратимых изменений, в то время как вовлечение глаз, сосудов, ЦНС и ЖКТ в отсутствие терапии может привести к тяжелым необратимым повреждениям и даже смерти. Если у пациента с ББ выявляются только кожно-слизистые симптомы и поражение суставов, то лечение может быть назначено в соответствии с потребностями пациента, степенью влияния этих симптомов на качество его жизни и возможными неблагоприятными реакциями (НР) рекомендуемых медикаментов. Когда хронические язвы слизистой оболочки полости рта и половых органов вызывают рубцевание, требуется более интенсивное лечение для предотвращения сужения ротоглотки, а также облитерирующего и деформирующего рубцевания половых органов. С другой стороны, если при ББ вовлекаются жизненно важные органы, необходимо быстро подавить воспаление и предотвратить рецидив с помощью иммуносупрессантов, не допустив нарушения функции данного органа. Учитывая более тяжелое течение болезни у мужчин с ранним возрастом начала ББ, необходимо назначать им более агрессивное лечение и проводить более тщательный контроль. Поскольку проявления болезни обычно уменьшаются со временем, у некоторых пациентов возможно уменьшение доз используемых препаратов и даже прекращение терапии.

Рекомендация 1. Кожно-слизистые проявления

Для лечения язв слизистых оболочек рта и гениталий местно следует использовать ГК. Для профилактики рецидивов кожно-слизистых проявлений, в первую очередь узловой эритемы и язв гениталий, должен применяться колхицин (уровень доказательности 1B, сила рекомендации A).

Местные и/или системные косметические средства, используемые при лечении аспе vulgaris, дополнительно рекомендованы при папулопустулезных и/или акнеподобных высыпаниях при ББ (уровень доказательности IV, сила рекомендации D).

Язвы на ногах при ББ могут быть обусловлены хронической венозной недостаточностью или облитерирующим васкулитом, в связи с чем ведение таких пациентов должно осуществляться совместно с дерматологами и/или сосудистыми хирургами (уровень доказательности IV, сила рекомендации D).

В отдельных случаях должны назначаться такие препараты, как АЗА, талидомид, ИФН α , иФНО α и апремиласт (уровень доказательности 1B, сила рекомендации A).

Отдельные РКИ продемонстрировали положительный эффект иммуносупрессантов и иммуномодуляторов для лечения кожно-слизистых проявлений ББ. Доказана эффективность колхицина в отношении узловой эритемы и язв на половых органах, особенно у женщин, но в отношении язв на слизистой оболочке рта данные о его эффективности противоречивы [4–6]. Доказательства эффективности колхицина в отношении папулопустулезных и акнеформных поражений кожи при ББ ограничены. При легких их формах используются местные косметические средства, рекомендованные для лечения простых угрей (аспе vulgaris), однако хроническое рецидивирующее течение и тяжелые формы, подобные аспе conglobata и аспе cystica, требуют системного назначения ретиноидов, иногда совместно с физиотерапией и хирургическим вмешательством. Учитывая безопасность и хорошую переносимость колхицина, данный препарат рекомендован в первую очередь пациентам с изолированным кожно-слизистым поражением. В острую фазу кожно-слизистого поражения показаны также ГК местно. У пациентов с недостаточной эффективностью колхицина показано назначение иммуномодуляторов и иммуносупрессантов, таких как АЗА, талидомид, ИФН α , иФНО α и апремиласт [7–11]. Выбор препарата зависит от индивидуальных особенностей — переносимости, стоимости, доступности препарата в каждой стране и предпочтений пациента. Существуют работы, демонстрирующие эффективность и безопасность лактобактерий (lactobacilli lozenges), а также препаратов дапсон и азитромицин у отдельных пациентов с кожно-слизистыми проявлениями [12–14]. Что касается других ГИБП, то такие ингибиторы интерлейкина 1 (ИЛ1), как анакина и канакинумаб, и ингибитор ИЛ12/ ИЛ23 устекинумаб дают частичный положительный эффект; блокатор ИЛ17 секукинумаб был неэффективен, а ингибитор ИЛ6 тоцилизумаб усугублял кожно-слизистые проявления при ББ [12–21].

Лечение язв голеней у пациентов с ББ может быть проблематичным, если они ассоциируются с хронической венозной недостаточностью на фоне тромбоза глубоких вен и/или облитерирующим поражением артерий нижних конечностей и связанной с ним хронической артериальной ишемии. Иногда язвы голеней при ББ могут быть проявлением гангренозной пиодермии и требуют назначения иммуносупрессантов. При подготовке систематического обзора литературы не удалось найти исследования, посвященные ведению пациентов с хроническими язвами голеней при ББ, поэтому данная часть рекомендаций базировалась исключительно на мнении экспертов. Для каждого пациента лечение должно согласовываться с дерматологом и сосудистым хирургом, имеющими опыт лечения таких больных, и может включать иммуносупрессанты, антибиотики (при наличии инфекции), хирургическую обработку раны и компрессионное бинтование.

Рекомендация 2. Поражение глаз

Лечение увеита у больных ББ требует тесного сотрудничества с офтальмологами, целью терапии является достижение и поддержание ремиссии. Любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать АЗА (уровень доказательности IB, сила рекомендации A), ЦсА (уровень доказательности IB, сила рекомендации A), ИФН α (уровень доказательности IIA, сила рекомендации B) или моноклональные антитела к ФНО α (уровень доказательности IIA, сила рекомендации B). ГК системно должны назначаться только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом (уровень доказательности IIA, сила рекомендации B).

Пациенты с первичным или повторным эпизодом острого увеита, угрожающего потерей зрения, должны получать высокие дозы ГК, ИНФ или ИФН α . Дополнительно к системному лечению возможно назначение интравитреальных инъекций ГК у пациентов с односторонним обострением увеита (уровень доказательности IIA, сила рекомендации B).

Лечение увеита при ББ подразумевает особое внимание к своевременной диагностике и оценке тяжести поражения глаз, мониторингирование эффективности проводимой терапии с целью предотвращения необратимых изменений, приводящих к снижению остроты зрения и слепоте. Обязательным является постоянное сотрудничество с офтальмологами.

Системное назначение высоких доз ГК необходимо для быстрого уменьшения выраженности воспаления при обострении увеита. Однако у пациентов с задним увеитом ГК не должны назначаться без иммуносупрессантов. У таких пациентов следует использовать АЗА, ЦсА, ИФН α , ИНФ и адалимумаб (АДА). Многочисленные РКИ показали эффективность АЗА и ЦсА в отношении сохранения остроты зрения и предупреждения обострений у пациентов с увеитом [7, 22–24]. Однако не проводилось РКИ, посвященных лечению больных ББ с увеитом, рефрактерных к терапии АЗА и ЦсА. Некоторые эксперты рекомендуют использовать у таких пациентов ИФН α и моноклональные антитела к ФНО α . Имеющаяся литература демонстрирует быстрый терапевтический ответ, значительное улучшение остроты зрения и высокую частоту ремиссий на фоне терапии ИНФ и ИФН α [2, 25–45]. Выбор препарата зависит от индивидуального риска инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза, на фоне лечения иФНО α , переносимости ИФН α , опыта врача в использовании данных препаратов и медицинского обеспечения в каждой стране.

Несмотря на большой опыт использования ИНФ для лечения увеита при ББ, АДА является эффективной альтернативой [46–49]. У пациентов с первичной или вторичной неэффективностью и НР возможно «переключение» между ИНФ и АДА. В работе P. Stifakis и соавт. [50] показана возможность достижения длительной безлекарственной ремиссии после отмены иФНО α и АЗА после 2 лет терапии у пациентов с тяжелым увеитом. С 2017 г. на основании данных двух РКИ [46, 51] АДА был официально одобрен в США (Food and Drug Administration) и Европе (European Medicines Evaluation Agency) в качестве средства для лечения неинфекционного промежуточного, заднего и генерализованного увеита. Однако необходимо отметить, что доля пациентов с ББ в этих исследованиях была небольшой.

До сих пор обсуждается вопрос о необходимости одновременного с иФНО α назначения иммуносупрессантов — АЗА и ЦсА. Несмотря на отсутствие РКИ, многие эксперты рекомендуют одновременное с иФНО α использование АЗА и/или ЦсА для улучшения исходов. Необходимо помнить, что плазменная концентрация ЦсА снижается при одновременном назначении с АЗА [52].

Единичные исследования продемонстрировали неэффективность ингибитора ИЛ1 гевекизумаба [53] и ингибитора ИЛ17 секукинумаба [18] в отношении увеита у больных ББ.

Интравитреальные инъекции ГК могут применяться у отдельных пациентов с односторонним обострением увеита, но только в сочетании с системной иммуносупрессивной терапией [54–56].

Витрэктомия должна применяться только при таких осложнениях увеита, как выраженная деструкция стекловидного тела, массивное кровоизлияние в стекловидное тело, тракционная отслойка сетчатки, витреоретинальная или эпиретинальная мембрана. Эти процедуры не оказывают противовоспалительного эффекта в отношении увеита [2].

Рекомендация 3. Изолированный передний увеит

Системное назначение иммуносупрессантов показано пациентам с изолированным передним увеитом, имеющим плохие прогностические факторы — молодой возраст, мужской пол и ранний возраст начала ББ (уровень доказательности IV, сила рекомендации D).

Изолированный передний увеит при ББ можно лечить местными лекарственными препаратами. Однако у некоторых больных передний увеит может сопровождаться развитием гипопиона, или со временем может развиваться задний увеит. Предугадать течение увеита невозможно, однако отмечено, что наиболее тяжело он протекает у молодых мужчин с началом ББ в более раннем возрасте. Системное назначение иммуносупрессантов, таких как АЗА, может оказывать протективный эффект у этих пациентов.

Рекомендация 4. Острый тромбоз глубоких вен

В случае острого тромбоза глубоких вен при ББ рекомендовано назначение ГК и иммуносупрессантов, таких как АЗА, ЦФ или ЦсА (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Считается, что тромбоз глубоких вен при ББ является результатом воспаления стенки сосуда, а не гиперкоагуляции. Посттромботический синдром, особенно часто встречающийся у больных ББ с повторными тромбозами глубоких вен, может привести к формированию язв голеней, трудно поддающихся терапии. Одним из наиболее спорных вопросов лечения ББ является вопрос о том, что назначать пациентам с тромбозом глубоких вен — иммуносупрессанты, антикоагулянты или и те, и другие препараты [2].

Метаанализ трех ретроспективных исследований показал эффективность иммуносупрессантов и/или антикоагулянтов для профилактики повторных эпизодов тромбоза при ББ. Риск повторных тромбозов был меньше в группе пациентов, получавших иммуносупрессанты в сочетании с антикоагулянтами, по сравнению с теми, кто получал только антикоагулянты, и не отличался от пациентов, которым проводилась монотерапия иммуносупрессантами [2].

Нет данных, доказывающих преимущество какого-то определенного иммуносупрессанта при лечении тромбоза у больных ББ. Таким пациентам следует назначать АЗА, ЦФ или ЦсА. Учитывая потенциальные НР, ЦФ предпочтительно назначать пациентам с тяжелым тромбозом больших вен, например нижней полой вены [2].

Рекомендация 5. Рефрактерный венозный тромбоз

Пациентам с рефрактерным к терапии венозным тромбозом должны назначаться моноклональные антитела к ФНОα. Антикоагулянты могут использоваться, если риск кровотечения низкий, а аневризмы легочной артерии исключены (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Получены данные, демонстрирующие эффективность иФНОα в отношении рефрактерного поражения артерий при ББ. В отдельных случаях показано назначение иФНОα.

Несмотря на то что данные метаанализа не продемонстрировали значимого уменьшения риска повторного тромбоза при добавлении к иммуносупрессантам антикоагулянтов, ретроспективное исследование E. Seyahi и соавт. [57] показало, что отказ от применения антикоагулянтов в 4 раза увеличивает риск развития посттромботического синдрома [относительный риск (ОР) 3,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–14,1]. Отсутствие рекомендации, регламентирующей назначение антикоагулянтов, обусловлено отсутствием проспективных контролируемых исследований, оценивающих влияние антикоагулянтов на риск повторных тромбозов и частоту посттромботического синдрома при ББ.

Однако, учитывая высокий риск кровотечений, требуется большая осторожность при назначении антикоагулянтов больным ББ. Это особенно актуально в связи с известными данными об ассоциации тромбозов глубоких вен с артериальными аневризмами при ББ. В связи с этим все пациенты перед началом антикоагулянтной терапии должны быть скринированы на наличие артериальных аневризм, а врачи должны знать о высоком риске развития аневризм уже на фоне терапии, так как многие больные с аневризмами имели тромбозы в анамнезе [58].

Рекомендация 6. Поражение артерий

Для лечения аневризм легочной артерии при ББ рекомендовано назначение высоких доз ГК и ЦФ. В рефрактерных случаях должны использоваться иФНОα. У пациентов с легочным кровотечением или высоким риском кровотечения должна применяться эмболизация артерий, а не открытая операция (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

У пациентов с аневризмами периферических артерий или аорты консервативное лечение ГК и ЦФ должно предшествовать хирургическому вмешательству. В случае появления жизнеугрожающих симптомов должны применяться хирургические методы и стентирование артерий (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

В случае выявления аневризмы либо тромбоза легочной артерии сразу же должны назначаться высокие дозы ГК и ЦФ. ЦФ необходимо назначать в виде ежедневных внутривенных инфузий, а ГК (метилпреднизолон) сначала назначают в виде внутривенной пульс-тера-

пии в течение трех последовательных дней с последующим назначением ГК внутрь (в пересчете на преднизолон – 1 мг/кг в день). В рефрактерных случаях назначают иФНОα (ИНФ). Хирургические методы должны использоваться только в жизнеугрожающих ситуациях, так как смертность значительно выше у пациентов с ББ, получивших только хирургическую помощь. Эмболизация артерии показана в случае высокого риска кровотечения [2, 59–61].

Аневризмы периферических артерий требуют экстренной хирургической помощи или стентирования, если они не являются маленькими, бессимптомными и не имеют риска разрыва. Небольшие аневризмы требуют консервативного лечения высокими дозами ГК и ЦФ. Наблюдательные исследования продемонстрировали положительный эффект консервативной терапии в сочетании с хирургическим лечением или стентированием в отношении частоты послеоперационных осложнений или рецидива [61–63]. Оптимально начинать консервативную медикаментозную терапию до хирургического лечения или стентирования.

При наличии аневризм легочной артерии и периферических артерий выбор хирургической тактики (протезирование, перевязка, шунтирование) также зависит от их размера, локализации и личного опыта хирурга. Синтетические протезы артерий предпочтительнее венозных ауто-трансплантатов в связи с меньшим риском их тромбирования у больных ББ.

Рекомендация 7. Поражение желудочно-кишечного тракта

Поражение ЖКТ при ББ должно быть подтверждено эндоскопическими и/или другими методами визуализации. Должны быть исключены язвы, связанные с приемом НПВП, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и инфекции, такие как туберкулез (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Одним из самых сложных вопросов, связанных с поражением ЖКТ у больных ББ, является правильная своевременная диагностика, так как боль в животе, диарея и язвы ЖКТ могут быть связаны с другими причинами, такими как прием НПВП, желудочно-кишечные инфекции, в том числе туберкулез, особенно у пациентов, находящихся на терапии иммуносупрессантами. Подтверждение диагноза необходимо для предотвращения ненужного назначения иммуносупрессантов, которые могут быть особенно опасными у пациента с инфекцией [2].

Рекомендация 8. Рефрактерное/тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта

Срочная консультация хирурга настоятельно рекомендована в случае перфорации, кишечной непроходимости и желудочно-кишечного кровотечения у пациента с ББ. В период обострения поражения ЖКТ у больных ББ показано назначение ГК в сочетании с болезнь-модифицирующими препаратами, такими как производные 5-аминосалициловой кислоты или АЗА. В тяжелых и/или рефрактерных случаях должны назначаться иФНОα и/или талидомид (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Имеющиеся рекомендации по лечению поражений ЖКТ при ББ основываются на данных ретроспективных исследований. Контролируемых исследований по лече-

нию этого относительно редкого типа поражения при ББ не проводилось [64]. Выбор тактики лечения зависит от тяжести этих изменений. Считается, что ГК способствуют быстрому заживлению язв во время обострения. Существует некоторая настороженность при назначении потенциально ulcerогенных высоких доз ГК у пациентов с язвенным поражением ЖКТ при ББ, однако нет данных, доказывающих этот риск. При более легком поражении ЖКТ у больных ББ рекомендовано назначение производных 5-аминосалициловой кислоты — сульфасалазина или месалазина, при тяжелом поражении — АЗА [64–66]. Ретроспективные исследования показывают, что в тяжелых случаях, рефрактерных к АЗА, эффективны ИНФ, АДА и талидомид [2, 67–69]. В отдельных случаях ИНФ и талидомид могут быть использованы одновременно. Результаты когортного исследования I. Natemi и соавт. [64] продемонстрировали, что почти треть пациентов с ББ и поражением ЖКТ нуждаются в неотложной хирургической помощи в связи с перфорацией, желудочно-кишечным кровотечением или кишечной непроходимостью. Своевременное распознавание этих осложнений очень важно, так как они могут быть смертельными при отсутствии терапии. Иммуносупрессанты, по-видимому, снижают риск послеоперационных рецидивов и осложнений у таких пациентов.

Рекомендация 9. Поражение нервной системы

При остром паренхиматозном поражении ЦНС при ББ должны назначаться высокие дозы ГК с последующим медленным их уменьшением, совместно с иммуносупрессантами, например АЗА. Следует избегать назначения ЦсА у этих пациентов. Моноклональные антитела к ФНОα назначаются в качестве препаратов первой линии при тяжелом поражении ЦНС или у рефрактерных пациентов (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Первый эпизод тромбоза венозных синусов головного мозга требует назначения высоких доз ГК с последующим медленным их снижением. Антикоагулянты следует назначать на короткий срок, при этом должен проводиться скрининг на вовлечение экстракраниальных сосудов (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Для пациентов с ББ характерно два варианта вовлечения ЦНС — паренхиматозное поражение и тромбоз венозных синусов головного мозга. Последний можно считать также сосудистым поражением в рамках ББ. Существуют различия в подходах к терапии этих двух вариантов патологии ЦНС, и рекомендации по лечению основываются только на результатах неконтролируемых наблюдательных исследований.

При выявлении паренхиматозного варианта поражения ЦНС необходимо назначать высокие дозы ГК в сочетании с иммуносупрессантами, такими как АЗА. ГК используются в стандартном режиме — ежедневная внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном по 1 г/сут (до 7 дней) с последующим назначением преднизолона/метилпреднизолона по 1 мг/кг в день в течение месяца с дальнейшим снижением дозы на 5–10 мг каждые 10–15 дней. Пациентам с тяжелым паренхиматозным поражением ЦНС в начале заболевания, частыми рецидивами, несмотря на прием ГК и АЗА, и при наличии хронического прогрессирующего варианта паренхима-

тозного поражения нервной системы показано лечение иФНОα [45, 70–74]. Ограниченные наблюдения показывают эффективность тоцилизумаба в отношении «нейро-Бехчета» [75].

В случае острого эпизода тромбоза венозных синусов головного мозга также рекомендовано назначать высокие дозы ГК, однако отсутствуют доказательства эффективности добавления иммуносупрессантов в случае первого эпизода тромбоза и для предупреждения рецидивов, так как при данном типе поражения рецидивы обычно возникают не часто. Антикоагулянты могут назначаться для ускорения реканализации тромба, а также в случае сопутствующих протромботических состояний.

Метаанализ наблюдательных исследований продемонстрировал, что прием ЦсА при ББ значительно увеличивает риск поражения ЦНС (ОР 12,7; 95% ДИ 4,75–33,7) [2]. В связи с этим рекомендовано избегать назначения ЦсА пациентам с ББ и поражением ЦНС, даже в том случае, если это поражение не активное.

Рекомендация 10. Поражение суставов

Пациентам с острым артритом при ББ показано, в первую очередь, назначение колхицина. Для лечения острого моноартрита можно использовать внутрисуставное введение ГК. В случае рецидивирующего или хронического артрита следует назначать АЗА, ИФНα или иФНОα (уровень доказательности IV, сила рекомендации A).

Согласно данным РКИ, колхицин является эффективным средством профилактики артрита у больных ББ. В случае недостаточной эффективности колхицина показано дополнительное назначение малых доз ГК, АЗА, ИФНα или иФНОα [2].

В некоторых случаях острого моноартрита показано внутрисуставное введение ГК, однако чаще это не требуется, так как артрит проходит самостоятельно через 2–3 нед [2].

Обсуждение

Рекомендации EULAR 2018 г. по ведению пациентов с ББ представляют собой обновленные рекомендации EULAR 2008 г., в которые также были добавлены пять всеобъемлющих принципов ведения больных ББ и одна рекомендация по хирургическому лечению артериальных аневризм. Кроме того, авторы изменили термин «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета», так как некоторые эксперты считают, что определение «синдром» более точно отражает сущность заболевания, представляющего собой совокупность симптомов. Географические различия в распространенности заболевания, частоте отдельных симптомов, семейной агрегации некоторых из них, а также в ответной реакции на лекарственные средства, особенно на ингибиторы цитокинов, при различных клинических проявлениях подтверждают это [76]. Вопросы терминологии вызвали горячее обсуждение среди авторов рекомендаций. Несогласные эксперты предположили, что синдромом можно назвать также системную красную волчанку, системную склеродермию и васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-васкулиты). Однако в ходе голосования 10 из 23 человек, участвовавших в создании рекомендаций, поддержали термин «синдром Бехчета», 7 из 23 — «болезнь Бехчета», а 6 из 23 соблюдали нейтралитет, что под-

твердило актуальность данного вопроса и необходимость его рассмотрения в будущем.

Новые рекомендации особенно актуальны для случаев ББ, требующих взаимодействия врачей различных специальностей. Цель рекомендаций — стандартизировать подходы к ведению пациентов с ББ. Однако неизбежно сохраняются различия в ведении пациентов с ББ между странами в связи с географической изменчивостью заболевания, различиями в системах здравоохранения, культурными различиями. Примеры таких различий касаются доз и продолжительности использования ГК, возможности более частого использования иФНО α , выбора между ИФН α и иФНО α , назначения антикоагулянтов пациентам с тромбозом глубоких вен, типа хирургического вмешательства при поражении артерий. Включение в состав рабочей группы экспертов из нескольких стран, представителей всех дисциплин, участвующих в лечении пациентов с ББ, позволило учитывать существующие на сегодняшний день представления о лечении данного заболевания. Привлечение двух пациентов с ББ, которые активно участвовали на всех этапах, включая отбор вопросов для систематического обзора, дало возможность более корректно отразить интересы больных. Авторы выразили надежду, что новые рекомендации могут быть полезными в тех частях мира, где ББ менее распространена и врачи редко сталкиваются с такими пациентами, или когда заболевание протекает не типично.

Несмотря на постоянное накопление научных данных по ведению больных ББ, основным ограничением этих рекомендаций является то, что они, в большинстве своем, основаны на данных наблюдательных/неконтролируемых исследований и экспертных заключениях для лечения поражения сосудов, ЖКТ, ЦНС; как следствие, уровень доказательности и сила рекомендаций, касающихся поражения этих органов, не очень высоки. Несмотря на то что существуют РКИ, посвященные терапии кожно-слизистых, офтальмологических и суставных проявлений при ББ, прямых сравнительных исследований пока очень мало. Более того, гетерогенность дизайна исследований, методов оценки исходов, подбора пациентов не позволяют сравнивать полученные в этих работах данные об эффективности проводимой терапии. Также не хватает исследований, оценивающих эффективность различных стратегий лечения ББ, таких как «step up» (постепенное увеличение дозы препарата) и «step down» (постепенное уменьшение изначально высоких доз препарата). Еще одно ограничение этих рекомендаций в том, что не учитывалась экономическая составляющая, которая может принципиально различаться и быть основополагающей при выборе препаратов для лечения ББ в определенных странах.

После разработки рекомендаций были определены направления дальнейших исследований (табл. 2). В частности, необходимо изучение таких спорных вопросов, как назначение антикоагулянтов пациентам с тромбозом и сравнительная оценка эффективности ИФН α и иФНО α у пациентов с поражением глаз.

Таблица 2 Программа исследований

Симптомы ББ	Исследования
Поражение глаз	Прямое сравнительное исследование ИФН α и иФНО α Контролируемые исследования ингибиторов ИЛ1 и ИЛ6 Контролируемые исследования, в которых сравниваются эффективность и безопасность различных иФНО α Определение сроков продолжения терапии иФНО α или ИФН α после достижения ремиссии Определение понятия «ремиссии» для решения вопроса о переходе на поддерживающую терапию или прекращении лечения Контролируемые исследования, определяющие, снижают ли ГК эффективность ИФН α
Поражение сосудов	Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения антикоагулянтов для предотвращения рецидивов венозных тромбозов, артериальных окклюзий и посттромботического синдрома Наблюдательные исследования для выявления индивидуальных особенностей аневризматического поражения артерий (саккулярные / диффузные веретенообразные / большие и малые), определяющих выбор хирургического вмешательства Определение оптимальной дозы и длительности приема иммуносупрессантов после хирургического вмешательства при аневризмах периферических артерий Определение оптимального лечения рецидивирующих послеоперационных аневризм анастомозов (обход анастомозов или оперативное лечение аневризмы) Определение оптимального лечения внутрисердечного тромбоза
Поражение ЦНС	Контролируемые исследования для определения оптимальной тактики лечения острого, рефрактерного или рецидивирующего паренхиматозного поражения ЦНС и тромбоза венозных синусов головного мозга Определение роли магнитно-резонансной томографии и других лабораторных тестов при выборе метода лечения и тактики дальнейшего наблюдения за пациентами с поражением ЦНС
Поражение ЖКТ	Контролируемые исследования для определения оптимального метода лечения острого, рефрактерного или рецидивирующего поражения ЖКТ Определение роли, оптимальной дозы и продолжительности терапии ГК при обострениях поражения ЖКТ и повышенном риске развития перфорации на фоне их приема Определение необходимости контрольной колоноскопии у пациентов с клинической ремиссией и оптимальных сроков ее проведения
Общие вопросы	Контролируемые испытания для оценки эффективности иммуносупрессантов, назначаемых совместно с иФНО α Контролируемые испытания, оценивающие эффективность различных методов лечения по важным для пациентов исходам, таким как усталость

Заключение

Экспертами EULAR было сформулировано пять всеобъемлющих принципов и 10 рекомендаций, касающихся лечения различных органов поражения, обусловленных ББ. По мнению авторов, их внедрение в клиническую практику является важнейшей задачей, а распространению могут способствовать перевод их на разные языки и презентация на национальных совещаниях врачей различных специальностей, посвященных ведению пациентов с ББ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62. doi: 10.1136/ard.2007.080432
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Aktulga E, Altac M, Müftüoğlu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica*. 1980;65:399-402.
- Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2686-92. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2686::AID-ART448>3.0.CO;2-H
- Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19:542-9. doi: 10.1007/s10165-009-0200-2
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med Overseas Ed*. 1990;322:281-5. doi: 10.1056/NEJM199002013220501
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:443-50. doi: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00004
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138:467-71. doi: 10.1001/archderm.138.4.467
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32:98-105.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med Overseas Ed*. 2015;372:1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684
- Tasli L, Mat C, De Simone C, et al. Lactobacilli lozenges in the management of oral ulcers of Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):S83-6.
- Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghi AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29:267-79. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00263.x
- Mumcu G, Inanc N, Ezdemir FT, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behcet's disease. *Int J Dermatol*. 2013;52:1561-6. doi: 10.1111/ijd.12144
- Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behcet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:69. doi: 10.1186/s13075-017-1222-3
- Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1293-301. doi: 10.1007/s10067-013-2443-8
- Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1281-6. doi: 10.1007/s10067-015-3004-0
- Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120:777-87. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040
- Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology*. 2013;52:1923-4. doi: 10.1093/rheumatology/ket130
- Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1141-3. doi: 10.1007/s10067-014-2589-z
- Mirouse A, Barete S, Monfort J-B, et al. Ustekinumab for Behcet's disease. *J Autoimmun*. 2017;82:41-6. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002
- Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:241-3. doi: 10.1136/bjo.76.4.241
- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet*. 1989;1:1093-6. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92381-7
- Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2478-84. doi: 10.1002/art.21231
- Tugal-Tutkun I, Güneş-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1692-5. doi: 10.1007/s00417-006-0346-y
- Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:335-9. doi: 10.1136/bjo.2006.101550
- Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology*. 2007;46:1161-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem101
- Krause L, Altenburg A, Pleyer U, et al. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol*. 2008;35:896-903.
- Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha-2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:837-44. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.038
- Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behcet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology*. 2010;117:1430-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.022
- Deuter CM, Zierhut M, Möhle A, et al. Long-term remission after cessation of interferon-γ treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2796-805. doi: 10.1002/art.27581
- Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, et al. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behcet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:284-8. doi: 10.1136/bjo.2009.158840
- Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, et al. Timing of recurrent uveitis in patients with Behcet's disease receiving infliximab treatment. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:205-8. doi: 10.1136/bjo.2009.168856
- Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behcet uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:288-94. doi: 10.1001/archophthol.2011.3
- Handa T, Tsunekawa H, Yoneda M, et al. Long-term remission of ocular and extraocular manifestations in Behcet's disease using infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S58-63.
- Keino H, Okada AA, Watanabe T, et al. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behcet's disease on infliximab therapy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1245-50. doi: 10.1136/bjo.2010.194464
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Efficacy of infliximab in refractory Behcet's disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients. *Biologics*. 2012;6:5-12. doi: 10.2147/BTT.S27343

39. Okada AA, Goto H, Ohno S, et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(5):592-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.2698
40. Capella MJ, Foster CS. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:198-202. doi: 10.3109/09273948.2012.670360
41. Al Rashidi S, Al Fawaz A, Kangave D, et al. Long-term clinical outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet disease treated with infliximab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:468-74. doi: 10.3109/09273948.2013.779727
42. Kawaguchi T, Kawazoe Y, Kamoi K, et al. Clinical course of patients with Behcet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58:75-80. doi: 10.1007/s10384-013-0283-3
43. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behcet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014;121:1877-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.042
44. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF-therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014;53:2223-31. doi: 10.1093/rheumatology/keu266
45. Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.005
46. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med Overseas Ed*. 2016;375:932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852
47. Bawazeer A, Raffia LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:226-32. doi: 10.3109/09273948.2010.483314
48. Perra D, Alba MA, Callejas JL, et al. Adalimumab for the treatment of Behcet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology*. 2012;51:1825-31. doi: 10.1093/rheumatology/kes130
49. Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, et al. Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S58-62.
50. Sfrikakis PP, Arida A, Panopoulos S, et al. Brief report: drug-free long-term remission in severe Behcet's disease following withdrawal of successful anti-tumor necrosis factor treatment. *Arthritis Rheum*. 2017;69:2380-5. doi: 10.1002/art.40235
51. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1183-92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3
52. Grekas D, Nikolaidis P, Karamouzis M, et al. Effects of azathioprine on ciclosporin metabolism. *Nephron*. 1992;60:489. doi: 10.1159/000186816
53. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, et al. Use of gevokizumab in patients with Behcet's disease uveitis: an international, randomized, double-masked, placebo-controlled study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;25:1-11. doi: 10.1080/09273948.2017.1421233
54. Ohguro N, Yamanaka E, Otori Y, et al. Repeated intravitreal triamcinolone injections in Behcet disease that is resistant to conventional therapy: one-year results. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:218-20. doi: 10.1016/j.ajo.2005.08.013
55. Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, et al. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:395-401. doi: 10.1089/jop.2007.0015
56. Park UC, Park JH, Yu HG. Long-term outcome of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of uveitis attacks in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:27-33. doi: 10.3109/09273948.2013.829109
57. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: an observational study. *Medicine*. 2015;94:e1899. doi: 10.1097/MD.0000000000001899
58. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014;53:2018-22. doi: 10.1093/rheumatology/keu233
59. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Pulmonary artery involvement in Behcet's syndrome: Effects of anti-TNF treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:369-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.008
60. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behcet disease: a series of 47 patients. *Medicine*. 2012;91:35-48. doi: 10.1097/MD.0b013e318242f37
61. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22:2103-13.
62. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease: a series of 101 patients. *Medicine*. 2012;91:18-24. doi: 10.1097/MD.0b013e3182428126
63. Park M-C, Hong B-K, Kwon HM, et al. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1475-80. doi: 10.1007/s10067-006-0530-9
64. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Characteristics, treatment, and longterm outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a strobecompliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine*. 2016;95:e3348. doi: 10.1097/MD.0000000000003348
65. Jung YS, Hong SP, Kim TI, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:e38-e45. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182431d56
66. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:750-7. doi: 10.1002/ibd.21757
67. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, et al. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behcet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S129-37.
68. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behcet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1833-8. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828f19c9
69. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:940-8. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.042
70. Giardina A, Ferrante A, Ciccio F, et al. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behcet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int*. 2011;31:33-7. doi: 10.1007/s00296-009-1213-z
71. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behcet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008;59:285-90. doi: 10.1002/art.23345
72. Borhani Haghighi A, Safari A, Nazarinia MA, et al. Infliximab for patients with neuro-Behcet's disease: case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1007-12. doi: 10.1007/s10067-011-1726-1
73. Zeydan B, Uygungoglu U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e258. doi: 10.1212/NXI.0000000000000258
74. Al-Araji ASA, Saip S. Treatment of NeuroBehcet's disease with infliximab: an international multi-centre case-series of 18 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(Suppl 60):S119.
75. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, et al. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:472-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.08.004
76. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behcet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:275-80. doi: 10.1007/s12016-012-8319-x

Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY)

Насонов Е.Л.^{1,2}, Станислав М.Л.¹, Раскина Т.А.³, Куропаткин Г.В.⁴, Ширинский И.В.⁵, Ребров А.П.⁶, Шостак Н.А.⁷, Алиханов Б.А.⁸, Ушакова Е.Н.⁹, Камалова Р.Г.¹⁰, Смакотина С.А.³, Симаненков В.И.¹¹, Повзун А.С.¹², Захарьян И.И.¹³, Якушин С.С.¹⁴, Сандин М.Ю.¹⁵

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина», Самара, Россия; ⁵ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁸ФГБУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук», Москва, Россия; ⁹СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия; ¹¹СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия; ¹²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ¹³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия; ¹⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия; ¹⁵ООО «Практическая медицина», Москва, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119146, Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ⁴443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ⁵630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14; ⁶410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112;

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность лечения ревматоидного артрита (РА) моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6Р) — сарилумабом (САР) в комбинации с метотрексатом (МТ).

Материал и методы. В исследование были включены взрослые пациенты со среднетяжелым или тяжелым течением РА и неадекватным эффектом монотерапии МТ. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 на подгруппы, получавшие САР (в дозах 150 и 200 мг) или плацебо (ПЛ) каждые 2 нед в сочетании с ежедневным приемом МТ в течение 52 нед. Первичные конечные точки исследования включали достижение ACR20 на 24-й неделе, изменение индекса HAQ-DI на 16-й неделе и динамику рентгенологического прогрессирования деструкции суставов (modified total Sharp score — mTSS) на 52-й неделе.

Результаты и обсуждение. В целом исходные характеристики пациентов были схожими во всех группах.

Для всех трех первичных конечных точек в группах пациентов, получавших САР 150 и 200 мг, выявлено статистически достоверное улучшение по сравнению с группой ПЛ. Ответ ACR20 через 24 нед составил 53,6% ($p < 0,0005$), 65,9 и 19,6% соответственно ($p < 0,0001$), среднее изменение HAQ-DI на 16-й неделе составило 20,53; 20,55 и 20,29 соответственно ($p < 0,0001$); среднее изменение mTSS на 52-й неделе составило 0,49; 0,11 и 2,30 соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. Обе дозы САР (150 и 200 мг каждые 2 нед) в комбинации с МТ продемонстрировали устойчивую клиническую эффективность у пациентов с РА, что подтверждалось значительным улучшением симптоматических, функциональных и рентгенографических исходов. Терапия САР в целом переносилась хорошо. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся в данном исследовании, соответствовали эффектам блокады ИЛ6.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерлейкин 6; сарилумаб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):142–148.

EFFICACY AND SAFETY OF SARILUMAB IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND INADEQUATE EFFECT OF METHOTREXATE MONOTHERAPY (RESULTS OF PHASE III MOBILITY STUDY)

Nasonov E.L.^{1,2}, Stanislav M.L.¹, Raskina T.A.³, Kuropatkin G.V.⁴, Shirinsky I.V.⁵, Rebrov A.P.⁶, Shostak N.A.⁷, Alihanov B.A.⁸, Ushakov E.N.⁹, Kamalova R.G.¹⁰, Smakotina S.A.³, Simanenkov V.I.¹¹, Pavsun A.S.¹², Zaharjan I.I.¹³, Yakushin S.S.¹⁴, Sandin M.Yu.¹⁵

Objective: to study the efficacy and safety of rheumatoid arthritis (RA) treatment with monoclonal antibodies to interleukin 6 receptors (IL6R) — sarilumab (SAR) in combination with methotrexate (MT).

Subjects and methods. The study included adult patients with moderate or severe RA and inadequate effect of MT monotherapy. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to subgroups receiving SAR (at doses of 150 or 200 mg) or placebo (PL) every 2 weeks in combination with a weekly intake of MT for 52 weeks. The primary endpoints of the study included the achievement of ACR20 after 24 weeks, the change of HAQ-DI after 16 weeks and assessment of radiological progression of joint destruction (modified total Sharp score mTSS) after 52 weeks.

Results and discussion. In general, the initial characteristics of patients were similar in all groups. A statistically significant improvement of all three primary endpoints was found in the groups of patients treated with SAR 150 and 200 mg compared to the group of PL. ACR20 response after 24 weeks was achieved in 53.6% ($p < 0.0005$), 65.9 and 19.6% of patients respectively ($p < 0.0001$), the average change in HAQ-DI after 16 weeks was 20.53; 20.55 and 20.29 respectively ($p < 0.0001$); the average change in mTSS after 52 weeks was 0.49; 0.11 and 2.30, respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion. Both doses of SAR (150 and 200 mg every 2 weeks) in combination with MT demonstrated sustained clinical efficacy in patients with RA, which was confirmed by a significant improvement in symptomatic, functional and radiographic outcomes. SAR therapy was generally well tolerated. The adverse events observed in this study were consistent with the effects of the IL6 blockade.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin 6; sarilumab.

⁷117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸117593, Москва, Литовский бульвар, 1А; ⁹190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; ¹⁰450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ¹¹196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2; ¹²192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3А; ¹³121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15; ¹⁴390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9; ¹⁵115404, Москва, ул. Бирюлевская, 1, корп. 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ⁴V.D. Seredavin Samara Regional Hospital, Samara, Russia; ⁵Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; ⁶V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁸Central Clinical Hospital of RAS, Moscow, Russia; ⁹City Rheumatologic Clinical Hospital №25, St. Petersburg, Russia; ¹⁰G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia; ¹¹City hospital №26, St. Petersburg, Russia; ¹²I.I. Djanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; ¹³Central Clinical Hospital with outpatient department, Moscow, Russia; ¹⁴Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia; ¹⁵Prakticheskaya Meditsina Ltd, Moscow, Russia; ¹⁶34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ¹⁷8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991; ¹⁸22 A, Voroshilova Str., Kemerovo, 650056; ¹⁹159, Tashkentskaya Str., Samara, 443095; ²⁰14, Yadrinskaya Str., Novosibirsk, 630099; ²¹112, B. Kazachia Str., Saratov, 410012; ²²1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997; ²³1A, Litovskiy Bulv., Moscow, 117593; ²⁴30, B. Pod'yacheskaya Str., St. Petersburg, 190068; ²⁵132, Dostoevskogo Str., Ufa, 450005; ²⁶2, Kostushko Str., St. Petersburg, 196247; ²⁷3, Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, 192242; ²⁸15, Marshal Timoshenko Str., Moscow, 121359; ²⁹9, Vysokovolnaya Str., Ryazan, 390026; ³⁰1, corp. 3, Birulevskaya Str., Moscow, 115404

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 05.03.19

For reference: Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):142–148 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1–3], приводящими к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. В настоящее время для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3, 4]. Применение ГИБП позволило не только существенно улучшить прогноз, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Очевидно, что именно высокая эффективность препаратов, ингибирующих активность фактора некроза опухоли α (ФНО α) или блокирующих рецепторы интерлейкина 6 (ИЛ6), явилась решающим доказательством фундаментальной роли этих цитокинов в иммунопатогенезе РА. Особое внимание уделяется изучению роли ИЛ6 [5–8]. Внедрение в клиническую практику в 2010 г. мАТ, ингибирующих сигнализацию этого цитокина (тоцилизумаб — ТЦЗ), относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. Материалы, касающиеся патогенетического значения ИЛ6 при РА, суммированы в наших обзорах [8] и обзорах других авторов [9, 10]. Следует лишь напомнить, что биологические эффекты ИЛ6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (Р) и «ниходящие» (downstream) сигнальные молекулы. ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающая цепь (ИЛ6Р α), и трансмембранный белок gp130 (glycoprotein 130 kDa; ИЛ6Р β), который является сигнальным рецептором. Мембранный ИЛ6Р α (мИЛ6Р α) экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и некоторые другие), в то время как gp130 (ИЛ6Р β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Однако в циркуляторном русле присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р α (рИЛ6Р α), которая предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыво-

ротке и, что самое главное, в комплексе с ИЛ6 обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р α . Этот процесс получил название «trans-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р, определяется как «классическая» сигнализация (или cis-сигнализация) [11].

ТЦЗ (Tocilizumab), который является первым ингибитором ИЛ6, зарегистрированным для лечения РА (а также гигантоклеточного артериита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного идиопатического артрита), представляет собой гуманизированные мАТ (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [4]. При различных клинических субтипах РА (в том числе при раннем РА) ТЦЗ (в комбинации с метотрексатом — МТ) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим ГИБП, его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО α [4, 12]. Согласно российским рекомендациям [13], при РА назначение ТЦЗ в качестве «первого» ГИБП особенно целесообразно у пациентов с выраженными конституциональными проявлениями (генерализованные интенсивные боли, длительная утренняя скованность, слабость, быстрое похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями, такими как значительное увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ; >100 мг/л), гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, развитие АА-амилоидоза.

В отличие от ТЦЗ, сарилумаб (САР) представляет собой полностью человеческое мАТ к ИЛ6Р, которое с высокой аффинностью связывается с мембраносвязанным и растворимым ИЛ6Р, дозозависимым образом блокируя оба пути сигнализации ИЛ6, без активации комплемент-зависимой или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [14–17].

Программа основных клинических исследований САР при РА, результаты которых послужили основанием для регистрации этого препарата для лечения РА, включала одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) фазы II [14] и три РПКИ фазы III [18–21]. Многоцентровое РПКИ MOBILITY (The MOnoclonal antiBody to IL-6R In RA: a pivotal Trial with X-ray),

в которое было включено 1285 пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ, состояло из двух основных этапов. Задачей этапа А (фаза II) было изучение клинической эффективности в зависимости от дозы САР [14]. В исследовании этапа В (фаза III) [18] были включены две подгруппы пациентов. Подгруппа 1 состояла из больных, завершивших этап А, которые продолжили получать плацебо (ПЛ) или САР в дозе 150 или 200 мг каждые 2 нед, в течение 52 нед. В подгруппу 2 вошли пациенты, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на подгруппы, получавшие ПЛ, САР 150 или 200 мг каждые 2 нед. Задачей нашего исследования была оценка эффективности САР, которые были включены в российскую когорту пациентов РПКИ MOBILITY.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках РПКИ MOBILITY, длительность исследования составила 62 нед, включая 4 нед скрининга, 52 нед лечения и 6 нед наблюдения после завершения терапии. Протокол исследования получил одобрение соответствующих этических комитетов / экспертных советов организаций. Каждый пациент дал письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, изложенными в рекомендациях Международной конференции по гармонизации и Хельсинкской декларации (ВОЗ, 2008).

В исследование вошли пациенты в возрасте 18–75 лет, соответствовавшие диагностическим критериям РА [22]. Критериями включения были наличие активного РА: число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 (из 66), число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 8 (из 68), уровень СРБ $\geq 0,6$ мг/дл — при продолжительности болезни ≥ 3 мес на фоне лечения МТ (10–25 мг в неделю) в течение как минимум 12 нед до скрининга. Дополнительным критерием являлось наличие у пациентов как минимум одной костной эрозии либо положительный результат определения антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) или ревматоидного фактора (РФ). Критериями исключения были декомпенсированные сопутствующие заболевания, значимые внесуставные проявления РА, функциональный класс IV, другие воспалительные заболевания суставов, текущие/рецидивирующие инфекции, предшествующее отсутствие ответа (по мнению исследователя) на ГИБП.

Начиная с 16-й недели пациентам, не достигшим $\geq 20\%$ положительной динамики по сравнению с исходными показателями при подсчете ЧПС и ЧБС в двух последовательных оценках, была предложена терапия САР в дозе 200 мг подкожно каждые 2 нед.

У пациентов оценивали комплекс основных показателей активности заболевания по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [23]: каждые 2 нед от момента рандомизации до 12-й недели, каждые 4 нед от 12-й до 28-й недели, затем каждые 8 нед. Оценку ЧБС и ЧПС выполнял отдельный квалифицированный эксперт. Показатели безопасности оценивали во время каждого визита. Значения СРБ и ИЛ6 каждого пациента были скрыты для исследователей, за исключением исходных показателей.

Рентгенологические исследования кистей и стоп выполнялись исходно при первичном визите, на 24-й

и 52-й неделях. Рентгенологические изменения суставов оценивали независимо друг от друга два эксперта, не имеющие данных о пациентах (исходная рентгенологическая стадия заболевания, клинический статус пациентов). Оценка проводилась с использованием модифицированного индекса Шарпа (modified total Sharp score — mTSS) [24].

Первичные «конечные точки», использованные для оценки результатов терапии, были: 20% улучшение по критериям ACR (эффект ACR20) [25] на 24-й неделе; динамика HAQ-DI [25] через 16 нед относительно исходного уровня и mTSS через 52 нед относительно исходного значения.

Вторичными «конечными точками» были эффект ACR70, сохраняющийся в течение ≥ 6 мес, динамика активности заболевания по основным параметрам критериев ACR, индексу активности РА (DAS28-СРБ) [26], клиническому индексу активности болезни (CDAI) [27].

Оцениваемые параметры безопасности терапии включали общую частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР), серьезных НЛР, патологических изменений лабораторных показателей.

Статистический анализ. Данные анализировали с помощью двустороннего критерия Кохрана–Мантеля–Гензеля. Изменение HAQ-DI на 16-й неделе относительно исходного уровня анализировали с использованием смешанной модели для повторных изменений, скорректированной с учетом предшествующего применения препаратов и исходной оценки HAQ-DI. Для определения клинически значимого улучшения функционального статуса использовали минимальное клинически значимое различие HAQ-DI $\geq 0,3$. Для оценки рентгенологической прогрессии структурных повреждений на 52-й неделе также применялся метод линейной экстраполяции для любого пациента, имевшего как минимум одну рентгенограмму при исходном обследовании и не менее одной рентгенограммы во время двойного слепого периода, которые затем были проанализированы методом рангового анализа. Изменения относительно исходного уровня параметров, за исключением mTSS, представлены в виде средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов, с соответствующими значениями p . Для коррекции с учетом множественных сравнений с целью контроля частоты ошибки I типа при уровне значимости 0,05 использовали коррекцию по методу Бонферрони для каждой дозы САР в сочетании с иерархической процедурой оценки. Номинальное значение $p < 0,025$ указывало на статистически достоверное различие при условии, если все предшествующие конечные точки в предварительно определенной иерархической последовательности были статистически достоверными.

Результаты

В российской популяции пациентов с РА в исследовании MOBILITY был рандомизирован 151 пациент. Во всех трех группах лечения исходные демографические параметры и характеристики заболевания были сопоставимыми (табл. 1).

Данные, касающиеся эффективности терапии, суммированы в табл. 2. По сравнению с пациентами, получавшими ПЛ, у пациентов в обеих группах САР отмечено статистически значимое улучшение (ACR20) через 24 нед.

Таблица 1 Характеристика пациентов

Показатель	ПЛ + МТ (n=51)	CAP + МТ	
		150 мг (n=56)	200 мг (n=44)
Женщины/мужчины	41/10	45/11	32/12
Возраст, годы, среднее значение $\pm$ СО	50,9 $\pm$ 11,2	50,1 $\pm$ 11,9	50,8 $\pm$ 11,8
Доза МТ, мг/нед, среднее значение $\pm$ СО	15,6 $\pm$ 4,3	15,4 $\pm$ 4,5	15,3 $\pm$ 4,3
Продолжительность РА, годы, среднее значение (диапазон)	9,1 (0,3–44,0)	9,5 (0,3–44,7)	8,6 (0,3–34,2)
DAS28-СРБ, среднее значение $\pm$ СО	5,9 $\pm$ 0,9	6,0 $\pm$ 0,9	6,0 $\pm$ 0,9
Общая оценка по mTSS:			
среднее значение $\pm$ СО	48,0 $\pm$ 65,2	54,7 $\pm$ 63,4	46,3 $\pm$ 57,4
диапазон	0,0–356,0	0,0–335,5	0,0–288,5
ЧПС, среднее значение $\pm$ СО	16,7 $\pm$ 9,3	16,6 $\pm$ 9,0	16,8 $\pm$ 9,7
ЧБС, среднее значение $\pm$ СО	26,8 $\pm$ 13,7	27,2 $\pm$ 14,2	26,5 $\pm$ 14,5
HAQ-DI, среднее значение $\pm$ СО	1,6 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,6	1,7 $\pm$ 0,6
СРБ, мг/л, среднее значение $\pm$ СО	2,0 $\pm$ 2,3	2,4 $\pm$ 2,3	2,2 $\pm$ 2,4

Примечание. СО – стандартное отклонение.

Улучшение по сравнению с исходным значением индекса HAQ-DI (через 16 нед) чаще имело место у пациентов, получавших CAP 150 и 200 мг, по сравнению с ПЛ, однако эти различия были статистически не достоверны ($p=0,0829$ и $p=0,0649$ соответственно), вероятно, из-за малой выборки пациентов. В группах CAP по сравнению с ПЛ больше пациентов достигло ремиссии (DAS28-СРБ $\leq 2,6$ и CDAI $\leq 2,8$) через 24 нед. Оценка боли и общая оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 100 мм) через 24 нед статистически значимо улучшилась у пациентов, получавших обе дозы CAP, по сравнению с пациентами, получавшими ПЛ (данные не показаны). В группах CAP по сравнению с ПЛ через 52 нед отмечалось замедление прогрессирования структурных изменений по данным рентгенологического исследования, хотя эти различия были статистически не достоверны ($p=0,2288$ и $p=0,1822$ соответственно). Так, среднее изменение относительно исходного значения mTSS через 52 нед составило 0,49; 0,11 и 2,3 соответственно для CAP 150 мг, 200 мг и ПЛ. При этом замедление структурных повреждений в группах CAP по сравнению с ПЛ было заметным уже через 24 нед.

По сравнению с группой ПЛ, НЛР и тяжелые НЛР чаще регистрировались в группах CAP. Наиболее частыми из них были инфекции. Большинство НЛР были легкими или умеренными. Серьезные инфекции возникли у 2,6; 4,0 и 2,3% пациентов, получавших CAP 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Случаев туберкулеза зарегистрировано не было. Отмечались случаи локализованного опоясывающего герпеса. Случаи прекращения лечения из-за НЛР чаще регистрировались у пациентов, по-

лучавших CAP, по сравнению с ПЛ, и преимущественно были связаны с развитием инфекций, нейтропенией и повышением активности трансаминаз. Случаев перфораций нижних отделов желудочно-кишечного тракта не было. Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 6,7; 7,8 и 4,7% пациентов, получавших CAP 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Случаев анафилаксии не зарегистрировано. Инъекционные реакции имели место у 9,0; 10,1 и 1,2% пациентов, получавших CAP 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно, в том числе эритема (5,8; 6,6 и 1,2% соответственно), зуд (3,0; 2,6 и 0,2%) и сыпь (1,2; 0,9 и 0%).

Изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших CAP 150 и 200 мг, включали нейтропению, повышение уровней печеночных трансаминаз и уровня липидов в плазме. Число нейтрофилов от 0,5 до $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 5,1 и 7,8% пациентов, получавших CAP 150 и 200 мг, число нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 0,9 и 0,7% пациентов соответственно. Серьезных инфекций у пациентов с нейтропенией (нейтрофилы $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) зарегистрировано не было. Связи между выраженностью нейтропении и развитием инфекции не было.

Повышение уровней трансаминаз чаще наблюдалось в группах CAP по сравнению с группой ПЛ, обычно в пределах 1–3 верхних границ нормы (ВГН). Повышение уровня аланинаминотрансферазы >3 ВГН отмечено у 9,5; 8,0 и 2,1% пациентов, получавших CAP 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Повышение уровня холестерина наблюдалось во всех группах лечения, но чаще в группах CAP 150 мг (36,8%), 200 мг (43,0%), чем ПЛ (18,3%).

Таблица 2 Эффективность терапии CAP по сравнению с ПЛ

Показатель	ПЛ + МТ (n=51)	CAP + МТ	
		150 мг (n=56)	200 мг (n=44)
ACR20 на 24-й неделе, n (%)	10 (19,6)	30 (53,6)*	29 (65,9)**
DAS28-СРБ $<2,6$ на 24-й неделе, n (%)	3 (5,9)	12 (21,4) [†]	14 (31,8) ^{††}
Среднее изменение HAQ-DI на 16-й неделе от исходного	-0,17	-0,37 ^а	-0,37 ^б
Среднее изменение mTSS на 52-й неделе от исходного	2,30	0,49 ^с	0,11 ^д

Примечание. Значения p представлены по сравнению с ПЛ: * – $p=0,005$; ** – $p<0,001$; [†] – $p=0,0219$; ^{††} – $p=0,0013$;

^а – $p=0,0829$; ^б – $p=0,0649$; ^с – $p=0,2288$; ^д – $p=0,1822$.

Модификация гипополипидемической терапии потребовалась у трех пациентов (двоих в группе САР 150 мг и одного в группе ПЛ).

Положительные результаты исследования на антитела против лекарственного препарата отмечались у 16,7; 13,0 и 2,8% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ. Наличие антител против лекарственного препарата не ассоциировалось с реакциями гиперчувствительности или прекращением терапии вследствие отсутствия эффекта. Развитие гиперчувствительности отмечено у 8,0% пациентов без антител против лекарственного препарата и у 3,1% имеющих эти антитела пациентов.

Обсуждение

По нашим данным, у пациентов с активным РА лечение САР в дозах 150 и 200 мг на фоне продолжения лечения МТ приводило к снижению активности воспаления, улучшению качества жизни с сохранением эффекта вплоть до 52 нед. Лечение обеими дозами САР замедляло прогрессирование повреждений суставов, судя по динамике образования эрозий и сужения суставной щели. Среднее изменение относительно исходной оценки mTSS было достоверно ниже, чем в группе ПЛ, уже через 24 нед.

В целом, отсутствие рентгенологического прогрессирования через 1 год имело место у 48–56% пациентов, получавших САР.

При применении САР (150 и 200 мг) отмечалось стойкое снижение значения HAQ-DI на протяжении 52 нед терапии. Число пациентов с положительной динамикой индекса HAQ-DI ($\geq 0,3$) было больше на 16-й, 24-й и 52-й неделях у пациентов, получавших САР, чем у пациентов в группе ПЛ. Обе дозы САР превосходили ПЛ в отношении достижения всех вторичных «конечных точек», включая ответ ACR50 и ACR70, снижение значений DAS28-СРБ ($< 2,6$ и $\leq 3,2$). Кроме того, в группах пациентов, получавших САР, по сравнению с ПЛ, на 24-й неделе отмечено более выраженное снижение основных компонентов критериев эффективности терапии ACR: ЧПС, ЧБС, общая оценка активности заболевания пациентом (ООАЗ), общая оценка активности заболевания врачом, оценка боли пациентом по ВАШ, оценка по HAQ-DI и уровень СРБ. При оценке эффективности терапии с использованием индекса CDAI также наблюдалось статистически значимое улучшение в группах САР по сравнению с ПЛ. Это свидетельствует о том, что клиническая эффективность САР при РА связана не только

со способностью препарата ингибировать синтез острофазовых белков, отражающих активность воспаления. В связи с этим представляют интерес данные V. Strand и соавт. [21], которые установили достоверную положительную динамику показателей, отражающих мнение пациентов об исходах заболевания (patient-reported outcome), включая ООАЗ, интенсивность боли по ВАШ, индексы SF-26 (Short Form-36 Health Survey), FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; $p < 0,0001$), по сравнению с ПЛ, уже через 2 нед от начала терапии. Таким образом,

Таблица 3 Эффективность терапии САР в российской популяции, по сравнению с материалами РПКИ

Параметры	Российская популяция	MOBILITY
ACR20, %	САР 150 мг 53,6% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 65,9% ($p < 0,0001$) ПЛ 19,6%	САР 150 мг 58% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 66,4% ($p < 0,0001$) ПЛ 33,4%
ACR70, %		САР мг 12,8% ($p < 0,0001$) САР мг 14,8% ($p < 0,0001$) ПЛ 3%
HAQ-DI	САР 150 мг -0,37 ($p < 0,0001$) САР 200 мг -0,37 ($p < 0,0001$) ПЛ -0,17	САР 150 мг -0,53 ($p < 0,0001$) САР 200 мг -0,55 ($p < 0,0001$) ПЛ -0,29
DAS28-СРБ $< 2,6$, %	САР 150 мг 21,4% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 31,8% ($p < 0,0001$) ПЛ 5,9%	САР 150 мг 27,8% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 34,1% ($p < 0,0001$) ПЛ 10,1%

Таблица 4 Эффективность САР и ТЦЗ при РА по данным РПКИ

Исследование	САР				Исследование	ТЦЗ			
	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 ≤2,6		ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 ≤ 2.6
Резистентность к монотерапии МТ									
Genovese M.C. и соавт. [18] (MOBILITY)					Smolen J.S. и соавт. [33] (OPTION)				
САР 200 мг (n=400)	66,4%		14,8%	34,1%	ТЦЗ 8 мг (n=205)	59%	44%	23%	17%
ПЛ (n=398)	33,4%		3%	10,1%	ПЛ (n=204)	26%	11%	2%	1%
p	<0,0001		<0,0001	<0,0001	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Резистентность к ингибиторам ФНО									
Fleischmann R. и соавт. [19] (TARGET)					Emery P. и соавт. [34] (RADIATE)				
САР 200 мг (n=184)	60,9%	40,8%	16,3%	28,8%	ТЦЗ 8 мг (n=170)	50%	29%	12%	30%
ПЛ (n=181)	33,7%	18,2%	7,2%	7,2%	ПЛ (n=158)	10%	4%	1%	2%
p	<0,0001	<0,0001	<0,001	<0,0001	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Монотерапия									
Burmester G.R. и соавт. [20] (MONARCH)					Gabay C. и соавт. [35] (ADACTA)				
САР 200 мг (n=184)	71,4%	45,7%	23,4%	26,6%	ТЦЗ 8 мг (n=163)	65%	47%	33%	40%
АДА 40 мг (n=185)	58,4%	29,7%	11,9%	7%	АДА 40 мг (n=162)	49%	28%	18%	11%
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,0001	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,0001

данные, полученные в российской популяции, были вполне сопоставимы с материалами РПКИ MOBILITY (табл. 3).

Как в российской популяции, так и в целом в РПКИ MOBILITY НЛР наблюдались с такой же частотой, как и в других исследованиях ГИБП [28, 29], включая ТЦЗ [30] и ингибиторы JAK-киназы [31]. Тяжелых системных оппортунистических инфекций зарегистрировано не было. На фоне лечения САР наблюдались развитие нейтропении и повышение уровней трансаминаз и липидов. Связи между снижением числа нейтрофилов и развитием инфекционных осложнений отмечено не было. Умеренное повышение уровней трансаминаз протекало бессимптомно и не приводило к прерыванию лечения.

Таким образом, лечение САР пациентов с активным РА, резистентных к терапии МТ, в дозах 150 и 200 мг, вводимых подкожно каждые 2 нед, привело к подавлению активности РА, замедлению деструкции суставов, улучшению качества жизни пациентов. Частота НЛР была сопоставима с таковой при терапии другими ГИБП и связана с механизмами действия препаратов, ингиби-

рующих ИЛ6 [32]. Данные, полученные в исследовании MOBILITY в целом, в репрезентативной российской популяции пациентов, вошедших в это исследование, а также материалы других РПКИ САР при РА, в том числе у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα и в виде монотерапии, в сопоставлении с материалами сходных РПКИ гуманизированных антител к ИЛ6Р – ТЦЗ (табл. 4), свидетельствуют о хороших перспективах этого препарата при лечении пациентов с различными клиническими субтипами РА.

Прозрачность исследований

Исследование проводилось по протоколу MOBILITY.

Спонсоры

Спонсором исследования являлась компания *Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals*. Спонсор обеспечил работу исполнителя, но не принимал участия в научных исследованиях и не принимал решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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 guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
4. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448–57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
6. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152–60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
7. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720–7. doi: 10.1038/nrrheum.2014.127
8. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590–9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
9. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jun;13(6):535–51. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850
10. Liu X, Teichtahl AJ, Wicks IP. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis – from the laboratory to the bedside. *Curr Pharm Des*. 2015;21(17):2187–97. doi: 10.2174/1381612821666150310143332
11. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jun;17(6):395–412. doi: 10.1038/nrd.2018.45
12. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):21–42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x
13. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
14. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405
15. Rafique A, Martin J, Blome M, et al. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) a. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360
16. Wang LH, Xue Y, Liu X, et al. Preclinical development of sarilumab, the first fully human monoclonal antibody (mAb) against IL-6Ra: utilization and value of double humanized animal model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:375. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1148
17. Zhang L, Luan B, Adler A, et al. Sarilumab (REGN88), a fully-human anti-IL6R antibody, inhibits tumor growth in preclinical models, as a single agent and in combination with the VEGF blocker aflibercept [abstract]. *Cancer Res*. 2012;72 Suppl 8:2723. doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-2723
18. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1424–37. doi: 10.1002/art.39093
19. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2017;69:277–90. doi: 10.1002/art.39944

20. Burmester GR, Lin YL, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
21. Strand V, Kosinski M, Chen C, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9
22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
23. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36:729-40. doi: 10.1002/art.1780360601
24. Van der Heijde DM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method [corrected and republished in *J Rheumatol*. 2000;27:261-3]. *J Rheumatol*. 1999;26:743-5.
25. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137-45. doi: 10.1002/art.1780230202
26. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
27. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796-806. doi: 10.1186/ar1740
28. Tarp SE, Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology*. 2017 Mar 1;56(3):417-25. doi: 10.1093/rheumatology/kew442
29. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9
30. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343
31. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
32. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
33. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
34. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932
35. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0

Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом

Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.², Хромова Е.Б.², Несмеянова О.Б.³, Бурмистрова А.Л.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия; ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

¹454092, Челябинск, ул. Воровского, 64; ²454001, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129; ³454076, Челябинск, ул. Воровского, 70

¹South-Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia; ²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia; ³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia
¹64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092; ²129, Brat'ev Kashirinykh Str., Chelyabinsk, 454001; ³70, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454076

Контакты: Инесса Валерьевна Девальд; inessa.devald@gmail.com

Contacts: Inessa Dewald; inessa.devald@gmail.com

Поступила 19.11.18

Основным компонентом стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to target) у больных ревматоидным артритом (РА) признан антагонист фолиевой кислоты метотрексат (МТ). К сожалению, не у всех больных РА терапия МТ одинаково эффективна, часть из них резистентны к проводимому лечению, что ведет к неуклонному прогрессированию деструктивных изменений в суставах, снижению качества жизни и инвалидизации пациентов.

Цель исследования заключается в поиске генетических предикторов терапевтической эффективности и резистентности к МТ среди однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP) генов фолатного цикла, в частности полиморфизмов гена тимидилатсинтазы TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins и их гаплотипов.

Материал и методы. В исследование включено 85 больных с достоверным диагнозом РА, которым в качестве базисного противовоспалительного препарата «первой линии» был назначен МТ в дозе от 10 до 17,5 мг/нед. Оценка терапевтического ответа проводилась через 6 мес непрерывного лечения по динамике индекса DAS28, на основании чего выделены группы «ответивших» и «не ответивших» на МТ. Генетическое типирование SNP TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. У больных РА с разной терапевтической эффективностью МТ обнаружены статистически значимые различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена тимидилатсинтазы. Так, у больных, резистентных к МТ, достоверно преобладала частота встречаемости гомозиготного генотипа TS 6bp ins/ins (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,58–11,7; $p=0,003$), тогда как у пациентов с эффективностью проводимого лечения достоверно преобладала частота встречаемости аллеля TS 6bp del (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,23–1,0; $p=0,049$), генотипов TSER 2R/3R (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,12–0,88; $p=0,042$) и TS 6bp del/ins (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,08–0,65; $p=0,008$). Статистически значимых различий в частоте встречаемости гаплотипов гена тимидилатсинтазы у больных РА с разной терапевтической эффективностью МТ нами не установлено, однако обнаружена тенденция к превалированию частоты гаплотипа TS 3R-6bp del (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,24–1,09; $p=0,081$) у «ответивших» на проводимое лечение.

Заключение. Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов гена тимидилатсинтазы с формированием терапевтического ответа на МТ у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; терапевтический ответ; однонуклеотидный полиморфизм; тимидилатсинтаза.

Для ссылки: Девальд ИВ, Ходус ЕА, Хромова ЕБ и др. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):149–153.

ALLELIC POLYMORPHISMS OF THYMIDYLATE SYNTHASE GENE AND THEIR HAPLOTYPES AS PREDICTORS OF THE THERAPEUTIC RESPONSE TO METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Devald I.V.^{1,2}, Khodus E.A.², Khromova E.B.², Nesmeyanova O.B.³, Burmistrova A.L.²

Methotrexate (MT) is recognized as the main component of the treat to target strategy in patients with rheumatoid arthritis (RA). Unfortunately, MT therapy is not equally effective in all patients with RA, some of them are resistant to such treatment, and have steady progression of destructive changes of the joints, reducing quality of life and leading to disability.

Objective: examination of genetic predictors of therapeutic efficacy and resistance to MT among single-nucleotide polymorphisms (SNP) of folate cycle genes, in particular polymorphisms of the thymidylate synthase gene TSER 2R/3R and TS 6bp del/ins and their haplotypes.

Subjects and methods. The study included 85 patients with RA, who were prescribed MT at a dose of 10 to 17.5 mg/week as the «first line» disease-modifying antirheumatic drug. The therapeutic response was evaluated with DAS28 after 6 months of continuous treatment. According to the results of this assessment groups of «respondents» and «non-respondents» to MT were identified. Genetic typing of SNP TSER 2R/3R and TS 6bp del/ins was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. In RA patients with different efficacy of MT, statistically significant differences in the frequency of alleles and genotypes of polymorphic variants of the gene thymidylate synthase were revealed. Thus, in patients resistant to MT homozygous genotype TS 6bp ins/ins frequency was significantly increased (OR 4,3; 95% CI of 1.58 to 11.7; $p=0.003$), whereas response to the treatment was associated with occurrence of TS 6bp allele del (HR OF 0.48; 95% CI of 0.23 to 1.0; $p=0.049$), of TSER 2R/3R (OR 0,32; 95% CI 0,12–0,88; $p=0.042$) and TS 6bp del/ins (OR 0.23; 95% CI 0.08–0.65; $p=0.008$) genotypes. We have not established statistically significant differences in the frequency of occurrence of haplotypes of the thymidylate synthase gene in RA patients with different therapeutic efficacy of MT, but we found a tendency to increase of the haplotype TS 3R-6bp del (OR 0.39; 95% CI 0.24–1.09; $p=0.081$) frequency in the «respondents» to the treatment.

Conclusion. Our results may indicate the relationship of the thymidylate synthase gene single nucleotide polymorphisms with therapeutic response to MT in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; therapeutic response; single nucleotide polymorphism; thymidylate synthase.

For reference: Dewald IV, Khodus EA, Khromova EB, et al. Allelic polymorphisms of thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):149–153 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-149-153

Ревматоидный артрит (РА) — «иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета» [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность РА в мировой популяции составляет около 1% [2]. Велика и социальная значимость заболевания, так как его прогрессирование сопровождается ограничением трудоспособности, затруднениями при выполнении домашних обязанностей, а в тяжелых случаях — утратой способности к самообслуживанию [3, 4].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении иммунопатологии РА, и существование широкого спектра фармакологических препаратов для его лечения, эффективная патогенетическая терапия этого заболевания до сих пор остается фундаментальной проблемой клинической ревматологии.

Согласно последним рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) при РА признан антагонист фолиевой кислоты метотрексат (MT), как эффективный и экономически выгодный компонент стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target), направленной на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания с целью предупреждения его прогрессирования [5].

К сожалению, не у всех больных РА терапия MT одинаково эффективна, и 30–40% пациентов резистентны к проводимому лечению [6].

Различия в эффективности лекарственной терапии могут быть обусловлены индивидуальными генетическими особенностями пациентов [7]. Генетическая природа вариативности ответа на MT опосредована рядом аллельных полиморфизмов генов фолатного цикла, регулирующих процессы, на которые действует препарат [8–10].

Одним из активно изучаемых генов фолатного цикла является ген тимидилатсинтазы (TS), регулирующий процессы синтеза ДНК и клеточной репликации. На сегодняшний день известны два однонуклеотидных полиморфизма (single nucleotide polymorphism — SNP) гена TS, которые, по мнению исследователей, могут влиять на эффективность MT. Первый из них — SNP TSER 2R/3R (rs45445694), представленный вариациями числа tandemных повторов 28-нуклеотидной последовательности (CCGCGCCACTTGGCCTGCCTCCGTCCCG) в энхансере 5'-нетранслируемой области гена TS (Thymidylate Synthase Enhancer Repeat), второй — SNP TS 6bp del/ins (rs34489327), представленный делецией/инсерцией 6 пар оснований (TTAAAG) в 1494-нук-

леотидной последовательности в 3'-нетранслируемой области гена TS [11, 12].

Цель исследования — установить у больных РА предикторы эффективности и резистентности к MT среди аллельных вариантов и гаплотипов гена TS.

Материал и методы

В исследование включены 85 пациентов с РА, находившихся на лечении в дневном стационаре ревматологического профиля МБУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска в период с 2013 по 2015 г.

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА, установленный в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) / EULAR 2010 г. [13]; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: указание в анамнезе на проведенную ранее терапию MT, другими БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами; наличие онкологических, гематологических и аутоиммунных заболеваний.

Набор больных проводился вне зависимости от пола, возраста, рентгенологической стадии заболевания и степени активности болезни по индексу DAS28.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
женщины	67 (78,8)
мужчины	18 (21,2)
Возраст, годы, M±δ	54,6±11,3
Возраст начала заболевания, годы, M±δ	49,8±13,2
Рентгенологическая стадия, n (%):	
0	15 (17,6)
I	10 (11,8)
II	41 (48,2)
III	9 (10,6)
IV	10 (11,8)
Ревматоидный фактор, n (%):	
обнаружен	72 (84,7)
не обнаружен	13 (15,3)
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%):	
обнаружены	66 (77,6)
не обнаружены	9 (10,6)
не определялись	10 (11,8)
Активность болезни по индексу DAS28, n (%):	
низкая (DAS28 ≤3,2)	17 (20)
умеренная (3,2 < DAS28 ≤5,1)	29 (34,1)
высокая (DAS28 >5,1)	39 (45,9)
Системные проявления, n (%):	
ревматоидные узелки	1 (1,2)
синдром Шегрена	3 (3,5)

После постановки диагноза РА всем больным в качестве БПВП «первой линии» был назначен МТ в дозе от 10 до 17,5 мг/нед с последующей оценкой эффективности терапии.

В дебюте исследования (до начала терапевтического действия МТ) 36 (42,3%) из 85 больных РА принимали преднизолон *per os* в дозе от 5 до 15 мг/сут в качестве «bridge»-терапии, остальные 49 (57,7%) больных получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Генетическое типирование проводилось на базе отдела молекулярно-биологической диагностики ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Определение полиморфизмов гена *TS* (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins) проводили с помощью анализа полиморфизмов длины рестриктных фрагментов в полимеразной цепной реакции по методикам T. Dervieux и соавт. [14] и K. Kumagai и соавт. [15].

Статистический анализ данных. Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением пакета прикладных компьютерных программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США) и программы MsExcel пакета MsOffice (Microsoft Corporation, США).

Достоверность (p) ассоциаций и различий частот распределения изучаемых признаков в группах определяли по критерию χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц, критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точному двустороннему критерию Фишера.

Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

Статистическую оценку силы ассоциации проводили по показателю отношения шансов (ОШ) — отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе, с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) [16].

Для определения частот двухлокусных гаплотипов использовали компьютерную программу Arlequin, версия 3.1.

Результаты и обсуждение

Первой частью нашей работы стала оценка эффективности МТ у больных РА.

Как было указано выше, всем больным в нашем исследовании в качестве БПВП «первой линии» был назначен МТ в дозе от 10 до 17,5 мг/нед, в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости лечения. Учитывая, что МТ относится к медленнодействующим противовоспалительным средствам, конечную оценку его эффективности проводили после 6 мес непрерывного лечения по индексу DAS28 (табл. 2).

Для обозначения групп больных с разной эффективностью МТ мы воспользовались терминами «ответившие» и «не ответившие».

Анализ динамики воспалительной активности РА и эффективности МТ после 6 мес терапии представлен в табл. 3.

Оценка эффективности МТ показала, что через 6 мес ответ на терапию зарегистрирован у 61 (71,8%) больного РА, у 41 из них (67,2%) индекс DAS28 составил $< 2,6$, что соответствовало ремиссии заболевания. У 8 (13,1%) и 12 (19,7%) больных соответственно зарегистрирована умеренная и низкая активность болезни. Отсутствие ответа на терапию МТ зафиксировано у 24 (28,2%) больных РА, и у 8 (33,3%) больных значения индекса DAS28 составили $> 5,1$, что отражало сохраняющуюся высокую активность болезни. У 14 (58,4%) больных значения DAS28 соответствовали умеренной активности, а низкая активность РА отмечалась всего у 2 (8,3%) больных.

Следующим этапом исследования стал анализ взаимосвязи эффективности МТ с однонуклеотидными полиморфизмами TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins. Результаты представлены в табл. 4.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins показал (см. табл. 4), что у больных РА, резистентных к МТ, частота гомозиготного генотипа TS 6bp ins/ins в 4,3 раза выше, чем у «ответивших» (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,58–11,7; $p=0,003$), а у больных, ответивших на лечение, — достоверно выше, чем у не ответивших, частота гетерозиготных генотипов TSER 2R/3R (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,12–0,88; $p=0,042$) и TS 6bp del/ins (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,08–0,65; $p=0,008$), а также частота встречаемости аллеля TS 6bp del (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,23–1,0; $p=0,049$): на 27,4; 34,7 и 16,3% соответственно. Эти данные позволяют нам расценивать генотипы TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins и аллель TS 6bp del как достоверные генетические предикторы эффективности МТ, а генотип TS 6bp ins/ins — как достоверный предиктор резистентности к лечению.

Наши выводы о взаимосвязи эффективности МТ с носительством гетерозиготного генотипа TSER 2R/3R не нашли подтверждения в литературе. При этом ассоциация носительства инсерции 6-нуклеотидной последовательности в гене *TS* с резистентностью к МТ, а делеции — с эффективностью терапии подтверждается с результатами исследований других авторов, которые приводят аналогичные

Таблица 2 Оценка эффективности лечения РА по DAS28

Конечное значение DAS28	Уменьшение DAS28		
	$> 1,2$	0,6–1,2	$< 0,6$
$< 3,2$	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Без эффекта
3,2–5,1	Удовлетворительный эффект	«	«
$> 5,1$	«	Без эффекта	«

Таблица 3 Активность РА по индексу DAS28 через 6 мес терапии МТ

Активность РА по DAS28	«Ответившие» (n=61), 71,8%*		«Не ответившие» (n=24), 28,4%*	
	n	%	n	%
Высокая	—	—	8	33,3
Умеренная	8	13,1	14	58,4
Низкая	12	19,7	2	8,3
Ремиссия	41	67,2	—	—

Таблица 4 Частота аллелей и генотипов SNP TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins в группах «ответивших» и «не ответивших» на терапию МТ

Аллели	«Не ответившие» (n=24)		«Ответившие» (n=61)		p	ОШ (95% ДИ)
и генотипы	n	%	n	%		
SNP TSER 2R/3R						
Аллели						
2R	22	45,8	53	43,4	0,778	1,1 (0,56–2,16)
3R	26	54,2	69	56,6		
Генотипы						
2R2R	7	29,2	8	13,1	0,152	2,73 (0,86–8,63)
2R3R	8	33,3	37	60,7	0,042*	0,32 (0,12–0,88)
3R3R	9	37,5	16	26,2	0,446	1,69 (0,62–4,61)
SNP TS 6bp del/ins						
Аллели						
del	13	27,1	53	43,4	0,049*	0,48 (0,23–1,0)
ins	35	72,9	69	56,6		
Генотипы						
del/del	3	12,5	7	11,5	1,0	1,1 (0,26–4,67)
del/ins	7	29,2	39	63,9	0,008*	0,23 (0,08–0,65)
ins/ins	14	58,3	15	24,6	0,003*	4,3 (1,58–11,7)

Примечание. * – различия статистически значимы, $p < 0,05$.

выводы, объясняя это изменением ферментативной активности TS и уровня клеточной пролиферации [15, 20, 21]. В то же время малочисленность и неоднозначность работ, посвященных взаимосвязи эффективности МТ с аллельными полиморфизмами гена TS, диктует необходимость продолжения исследований для уточнения истинной роли SNP TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins в прогнозировании ответа на лечение.

Учитывая, что некоторые авторы указывают на роль неравновесного сцепления между аллельными вариантами гена TS (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins) в прогнозировании эффективности терапии МТ, мы провели сравнительный анализ частоты гаплотипов гена TS у больных РА с разной эффективностью лечения (табл. 5).

Анализ распределения частот гаплотипов гена TS показал, что у больных РА, ответивших на лечение МТ, на 14% выше частота гаплотипа TS 3R-6bp del (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,24–1,09), в отличие от больных, резистентных к лечению. Эти различия не достигают уровня статистической значимости ($p = 0,081$). Однако мы считаем необходимым учитывать роль неравновесного сцепления в гене TS при прогнозировании эффективности МТ у больных РА и рассматривать гаплотип TS 3R-6bp del как вероятный предиктор эффективности терапии.

Наши выводы о возможной ассоциации эффективности МТ у больных РА с гаплотипом TS 3R-6bp del совпа-

дают с результатами исследований других авторов [21, 22], которые приводят аналогичные данные. Однако общая малочисленность работ в этой области диктует необходимость продолжения исследований для уточнения истинной роли гаплотипов гена TS в прогнозировании эффективности МТ у больных РА.

Таким образом, по итогам нашего исследования можно сделать вывод, что различия ответа на МТ у больных РА опосредованы аллельными полиморфизмами гена TS. Мы идентифицировали комплекс генетических предикторов эффективности МТ (аллель TS 6bp del; генотипы TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins) и резистентности (генотип TS 6bp ins/ins) к данному препарату. Эти данные могут использоваться в ходе дальнейших исследований, посвященных разработке персонализированного подхода к лечению РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Таблица 5 Частота гаплотипов гена TS в группах «ответивших» и «не ответивших» на терапию МТ

Гаплотипы TS	«Не ответившие» (n=24)		«Ответившие» (n=61)		p	ОШ (95% ДИ)
	n	%	n	%		
2R-6bp ins	20	41,7	45	36,9	0,564	–
3R-6bp del	11	22,9	45	36,9	0,081*	0,39 (0,24–1,09)
3R-6bp ins	15	31,2	24	19,7	0,106	1,85 (0,87–3,95)
2R-6bp del	2	4,2	8	6,5	0,727	–

Примечание. * – различия находятся на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,1$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
2. World Health Organization. Chronic diseases and health promotion. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
3. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):331-5 [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-331-335
4. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014;8(1):84-6 [Karateev DE, Nasonov EL, Satybalдыеv AM. All-russian registry of rheumatoid arthritis patients: present and future. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):84-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-84-86
5. 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
6. Halilova KI, Brown EE, Morgan SL, et al. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Int J Rheumatol*. 2012;2012: Article ID 978396, 7 p. doi: 10.1155/2012/978396
7. Сычев ДА, Муслимова ОВ, Гаврисюк ЕВ и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra medica*. 2011;64(1):4-9 [Sychev DA, Muslimova OV, Gavrisjuk EV, et al. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of drug use. *Terra Medica*. 2011;64(1):4-9 (In Russ.)].
8. Rangannathan P, McLeod H. Methotrexate pharmacogenetics. The first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1366-77. doi: 10.1002/art.21762
9. Owen SA, Hider SL, Martin P. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(3):227-34. doi: 10.1038/tpj.2012.7
10. Hashiguchi M, Tsuru T, Miyawaki K, et al. Preliminary study for predicting better methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Health Care Sci*. 2016;2(13). doi: 10.1186/s40780-016-0047-6
11. Horie N, Aiba H, Oquro K, et al. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct*. 1995;20(3):191-7. doi: 10.1247/csf.20.191
12. Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, et al. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(12):1381-5.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;62(9):2569-81.
14. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2766-74. doi: 10.1002/art.20460
15. Kumagai K, Hiyama K, Oyama T, et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med*. 2003;11(5):593-600. doi: 10.3892/ijmm.11.5.593
16. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2006. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2006. 312 p. (In Russ.)].
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. *Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ.)].
18. Dellon AL, Ptovin C, Chretien PB. Thymus-dependent lymphocyte levels during radiation therapy for bronchogenic and esophageal carcinoma: correlations with clinical course in responders and nonresponders. *Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med*. 1975;123(7):500-11. doi: 10.2214/ajr.123.3.500
19. Хачкинаев ГА, Лысенко ИЕ, Соколов ОИ и др. Анализ ответа на базисную противовоспалительную терапию при раннем ревматоидном артрите и возможности дифференцированного подхода к выбору препаратов. *Лечащий врач*. 2011;(7):79 [Hachkinaev GA, Lysenko IE, Sokolov OI, et al. Analysis of the response to basic anti-inflammatory therapy for early rheumatoid arthritis and the possibility of a differentiated approach to the choice of drugs. *Lechashhij Vrach*. 2011;(7):79 (In Russ.)].
20. Inoue S, Hashiguchi M, Takagi K, et al. Preliminary study to identify the predictive factors for the response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129(7):843-9. doi: 10.1248/yakushi.129.843
21. James HM, Gillis D, Hissaria P, et al. Common polymorphisms in the folate pathway predict efficacy of combination regimens containing methotrexate and sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(4):562-71.
22. Katchamart W, Johnson S, Lin H, et al. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1128-43. doi: 10.1002/acr.20188

Саркопения у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов

Сафонова Ю.А.^{1,2}, Зоткин Е.Г.³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
²190068, Санкт-Петербург, Большая Подъячешская ул., 30; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;
²Clinical Rheumatological Hospital №25, St. Petersburg, Russia;
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015;
²30, Bolshaya Pod'yacheskaya Str. St. Petersburg, 190068;
³4A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

Контакты: Евгений Германович Зоткин;
zotkin@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Zotkin;
zotkin@irramn.ru

Поступила 16.11.18

Вследствие остеоартрита (ОА) в опорных суставах (коленных, тазобедренных) происходят патологические изменения, сопровождающиеся развитием мышечной слабости, снижением проприоцепции и нарушением баланса.

Цель исследования — оценка состояния скелетных мышц у женщин старше 65 лет с ОА крупных суставов и определение основных факторов, влияющих на риск развития у них саркопии.

Материал и методы. У 159 женщин с ОА (средний возраст 74 ± 6 лет) проведен расчет мышечной массы по индексу аппендикулярной тощей массы (АТМ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Мышечная сила измерена кистевым динамометром, мышечная функция определена по результатам краткого комплекса тестов физической активности (short physical performance battery — SPP). Качество жизни анализировали по опроснику EQ-5D, оценка боли проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты и обсуждение. У пациенток с саркопией достоверно чаще регистрировались более низкие показатели индекса АТМ ($p < 0,001$), индекса массы тела ($p < 0,001$) и мышечной силы ($p < 0,01$). Частота выявления саркопии увеличивалась с возрастом ($p < 0,01$). Показатели мышечной функции снижены у женщин с ОА вне зависимости от наличия саркопии. Падения за предшествующие 12 мес до включения в исследование у пациенток с саркопией наблюдались достоверно чаще, чем без саркопии: в 90 и 24,8% случаев соответственно (95% ДИ 78,2–96,7 и 17,0–34,0; $\chi^2 = 79,29$; $p < 0,001$). Клинически выраженная боль в крупных суставах встречалась с одинаковой частотой у пациенток с саркопией и без нее. Среднее значение индекса EQ-5D у женщин с саркопией оказалось значительно меньше, чем без саркопии: ($0,48 \pm 0,22$ и $0,74 \pm 0,27$ соответственно), преимущественно за счет снижения привычной повседневной деятельности ($p < 0,01$). Однако у женщин в возрасте старше 85 лет показатели качества жизни были сопоставимы вне зависимости от наличия или отсутствия саркопии.

Ключевые слова: саркопия; остеоартрит; мышечная функция; пожилой возраст; падения; боль; качество жизни.

Для ссылки: Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ. Саркопия у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):154–159.

SARCOPENIA IN OLDER PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS

Safonova Yu.A.^{1,2}, Zotkin E.G.³

Pathological changes of large joints (knee, hip) in osteoarthritis (OA) are accompanied by the development of muscle weakness, decreased proprioception and imbalance.

Objective: assessment of skeletal muscles state in women over 65 years old with OA of large joints and determination of the main factors affecting the risk of sarcopenia.

Subjects and methods. In 159 women with OA (mean age 74 ± 6 years), muscle mass was assessed with the appendicular lean mass index (ALM) using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Muscle strength was measured by hand dynamometer, muscle function was determined by the results of a brief set of physical activity tests (short physical performance battery — SPP). The quality of life was analyzed by the EQ-5D questionnaire, pain assessment was carried out using a visual analog scale (VAS).

Results and discussion. Patients with sarcopenia were significantly more likely to have lower rates of ALM index ($p < 0,001$), body mass index ($p < 0,001$) and muscle strength ($p < 0,01$). The incidence of sarcopenia increased with age ($p < 0,01$). Muscle function measures are reduced in women with OA, regardless of the presence of sarcopenia. Falls in the previous 12 months before inclusion in the study in patients with sarcopenia were observed significantly more often than without sarcopenia: in 90 and 24.8% of cases (95% CI 78.2–96.7 and 17.0–34.0, respectively $p < 0,001$). Clinically expressed pain in large joints in patients with and without sarcopenia was found with the same frequency. The average value of the EQ-5D index in women with sarcopenia was significantly less than without sarcopenia (0.48 ± 0.22 and 0.74 ± 0.27 respectively), mainly due to a decrease of the usual daily activities ($p < 0,01$). However, in women over 85 years of age, the quality of life was comparable regardless of the presence or absence of sarcopenia.

Keywords: sarcopenia; osteoarthritis; muscle function; elderly age; falls; pain; quality of life.

For reference: Safonova YuA, Zotkin EG. Sarcopenia in older patients with osteoarthritis of large joints. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):154–159 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-154-159

Введение

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности остеоартрита (ОА) в популяции [1]. Так, частота ОА крупных (опорных) суставов у лиц старше 65 лет варьирует от 19,2 до 50% [2]. Возраст является наиболее

значимым фактором риска развития и прогрессирования ОА, что объясняется кумулятивным эффектом механической нагрузки на хрящ, обуславливающей его повреждение. В дальнейшем воспалительные и катаболические процессы в суставе приводят к формированию субхондрального склеро-

за кости, образованию остеофитов на поздних стадиях ОА, что находит свое отражение при визуализации указанных структур методами лучевой диагностики [3]. Одним из ключевых механизмов повреждения суставов при ОА считается синовит, связанный с продукцией провоспалительных цитокинов активированными макрофагами и синовиоцитами. Ведущая роль в сохранении стабильности суставов принадлежит мышцам, которые удерживают их в физиологическом положении и обеспечивают, наряду со связками и капсулой, полноценное функционирование [4]. Дегенеративные изменения мышечных волокон, ассоциированные со старением, лежат в основе развития саркопении. В настоящее время саркопения рассматривается как гериатрический синдром, который характеризуется прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и мышечной силы [5]. Она может стать важным компонентом ОА, способствующим нарушению мобильности человека, снижению качества жизни (КЖ), утрате способности к самообслуживанию и преждевременной смерти [6–9].

Основными причинами развития саркопении у людей старшего возраста являются отсутствие должной повседневной физической активности, нарушение питания с формированием белково-энергетической недостаточности, слабость четырехглавой мышцы бедра [10]. Существуют также доказательства того, что слабость мышц-разгибателей коленного сустава повышает риск развития симптоматического гонартроза [11]. Соответственно, мышечная дисфункция может быть не только следствием болезни, но и одним из факторов, способствующих развитию ОА [12].

Скорость ходьбы является относительно стабильным параметром на протяжении зрелого возраста, однако после 70 лет происходит ее снижение [13]. У пожилых людей изменение походки проявляется уменьшением длины шага, что, вероятно, обусловлено адаптацией к снижению мышечной силы и страхом падений [14]. В исследовании K.S. Rudolph и соавт. [15] было показано, что у пациентов с ОА коленного сустава выявлялись более низкие показатели силы мышц-разгибателей коленного сустава, чем в контрольной группе. У здоровых пожилых людей стабильная биомеханика при ходьбе поддерживается за счет увеличения мышечной активности. Патологические изменения в суставах при ОА способствуют не только нарушению их функции, но и усилению болевых ощущений [16].

Таким образом, мышечная слабость, наличие болевого синдрома, сниженная проприоцепция увеличивают риск развития ОА у людей старшего возраста [17, 18].

Цель исследования – оценить состояние скелетных мышц у женщин старше 65 лет с ОА крупных суставов и определить основные факторы, влияющие на риск развития у них саркопении.

Материал и методы

В исследование включено 159 женщин старше 65 лет (средний возраст 74 ± 6 лет) с подтвержденным клинико-инструментальными методами диагнозом ОА коленных и/или тазобедренных суставов. Набор пациентов проводился на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» (Санкт-Петербург). Все пациенты подписали информированное согласие

на участие в исследовании. Протокол клинического исследования №45 от 22.12.2015 г. был одобрен этическим комитетом больницы. Пациенты были распределены в три возрастные группы: группа «А» (65–74 года), группа «В» (75–84 года), группа «С» (85 лет и старше; табл. 1).

Большинство (91,8%) женщин были в возрасте от 65 до 84 лет, 8,2% – 85 лет и старше. Высшее образование имели 50,12% пациенток, инвалидность – 79,21%. В 44,65% случаев больные проживали одиноко. Все пациентки обслуживали себя самостоятельно. Выраженная боль (>40 мм по ВАШ) в опорных суставах наблюдалась у 75,47% женщин.

В исследование не включались пациентки с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (в том числе больные с онкологическими заболеваниями, тяжелой сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью), деменцией и другими психическими расстройствами, ограничивающими их способность понять суть исследования, заполнить информированное согласие и ответить на вопросы анкет.

Наличие саркопении определяли в соответствии с критериями, разработанными Европейской рабочей группой изучения саркопении (EWGSOP, 2010) [6]. Для подтверждения диагноза саркопении необходимо наличие низких значений: индекса аппендикулярной тощей массы (АТМ), мышечной силы и/или результатов функциональных тестов. АТМ измеряли с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA) на аппарате Explorer QDR (Hologic, Франция), а индекс АТМ рассчитывали путем сложения суммарной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей в килограммах, деленной на квадрат роста пациента в метрах. Низкими считались значения индекса АТМ $< 5,5 \text{ кг/м}^2$. Мышечную силу оценивали с помощью кистевого динамометра Jamar. В норме она не должна быть менее 20 кг для женщин. Мышечную функцию изучали по результатам краткого комплекса тестов физической активности – SPPB (short physical performance battery), с помощью которых оценивались удержание равновесия, скорость ходьбы, сила и эффективность работы нижних конечностей. Больной должен был удерживать три статичных положения с уменьшением степени поддержки для проверки способности сохранять равновесие, подняться со стула без использования рук, а также пройти 4 м с обычной скоростью. Итоговый балл вычислялся путем сложения результатов оценки всех трех заданий, при этом использовалась стандартизованная

Таблица 1 Демографическая и социальная характеристика обследованных пациенток

Параметры	Число пациенток, n (%)
Группа А (65–74 года)	78 (49,0)
Группа В (75–84 года)	68 (42,8)
Группа С (≥ 85 лет)	13 (8,2)
Высшее образование	79 (50,1)
Инвалидность	125 (79,2)
Одиноко проживающие люди	71 (44,7)
Наличие боли (40 мм по ВАШ)	120 (75,5)

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

шкала от 0 до 12. Более высокий балл соответствовал более сохранной функции, при этом нарушение мышечной функции регистрировалось при снижении общего балла менее 9. Диагноз саркопении в нашем исследовании подтверждался при наличии всех трех критериев. КЖ оценивали по опроснику EQ-5D. Интенсивность боли в пораженном суставе определяли по ВАШ. Регистрировали все случаи падений за последние 12 мес, предшествовавших включению в исследование, с помощью опросника. В период подготовки данной статьи были опубликованы обновленные рекомендации EWGSOP (2018) [19], в соответствии с которыми объем выполняемых методов исследования не изменился, однако критерии саркопении стали несколько более жесткими. Так, нижняя граница нормальной мышечной силы снизилась до 16 кг, в целом общий балл SPPB-тестов остался прежним, однако скорость ходьбы стала считаться низкой по результату $\leq 0,8$ м/с, изменилась и верхняя граница для времени выполнения теста «Вставание со стула без использования рук» с 16,7 до 15 с. В то же время нижняя граница нормы для АТМ незначительно увеличилась — с 5,5 до 6,0 кг/м². При использовании обновленных рекомендаций частота выявления саркопении в исследуемой группе незначительно уменьшилась.

Полученные в процессе выполнения работы результаты были обработаны с использованием программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Критерием статистической значимости полученных выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировали при получении сходных результатов по всему комплексу применявшихся критериев.

Результаты

Был проведен анализ распространенности саркопении у женщин с ОА в зависимости от возраста (рис. 1).

Саркопения в когорте больных ОА по критериям EWGSOP (2010) выявлялась в 31,45%, а по критериям EWGSOP (2018) — в 28,9% случаев, при этом в группе А (65–74 года) — в 20,5 и 17,9%, в группе В (75–84 года) — в 38,2 и 36,8%, в группе С (≥ 85 лет) — в 61,54 и 53,8% случаев соответственно. Не было выявлено статистически значимых различий по частоте саркопении в разных возрастных группах в зависимости от использованных критериев ($p > 0,05$).

Проведен сравнительный анализ мышечной массы, силы и функции скелетных мышц у больных ОА с саркопенией и без нее в соответствии с критериями (EWGSOP, 2010 и 2018; табл. 2).

Индекс массы тела (ИМТ) в изучаемой группе пациентов с ОА варьировал от 15,1 до 39,8 кг/м² (в среднем 25,5 кг/м²), однако у женщин с саркопенией он оказался достоверно ниже, чем у женщин без саркопении (21,7 и 27,7 кг/м² соответственно; $p < 0,001$). Индекс АТМ у пациенток с ОА составил от 4,48 до 9,28 кг/м² (в среднем 6,36–6,23 кг/м²) и у женщин с саркопенией был статистически значимо ниже по сравнению с женщинами без саркопении (5,38 и 6,81 кг/м² соответственно; $p < 0,01$). Мышечная сила в среднем была ниже нормы в общей группе (среднее значение — 17 кг), а у пациенток с саркопенией достоверно ниже, чем у женщин без саркопении (14,4 и 18,5 кг соответственно; $p < 0,05$). Средний балл SPPB-тестов был низким в исследуемой группе и существенно не различался в зависимости от наличия или отсутствия саркопении (6,9 и 7,9 балла соответственно; $p > 0,05$).

При использовании для диагностики саркопении критериев EWGSOP (2018) результаты анализов мышечной массы, силы и функции скелетных мышц были такими же, как и при использовании критериев 2010 г. (табл. 3).

Для решения вопроса о взаимосвязи между падением и саркопенией была рассчитана их частота и построена таблица сопряженности (табл. 4).

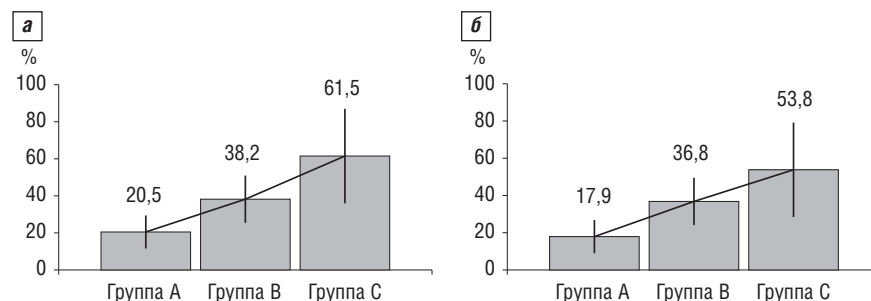


Рис. 1. Частота саркопении у пациенток с ОА в разных возрастных группах по критериям EWGSOP 2010 г. (а) и EWGSOP 2018 г. (б)

Таблица 2 Значения функциональных тестов, характеризующих состояние мышечной ткани, у пациенток с ОА в зависимости от наличия или отсутствия саркопении (EWGSOP, 2010)

Параметры	Саркопения, М±SD		Пациенты с ОА, М±SD (n=159)	p
	есть (n=50)	нет (n=109)		
ИМТ, кг/м ²	21,7±0,41	27,7±1,13	25,5±0,62	<0,001
АТМ, кг/м ²	5,38±0,23	6,81±0,95	6,36±0,89	<0,01
Мышечная сила, кг	14,4±5,44	18,5±5,42	17,00±5,43	<0,05
SPPB-тесты, балл	6,9±2,79	7,85±2,32	7,55±2,52	>0,05

Таблица 3 Значения функциональных тестов, характеризующих состояние мышечной ткани, у пациенток с ОА в зависимости от наличия или отсутствия саркопении (EWGSOP, 2018)

Параметры	Саркопения, М±SD		Пациенты с ОА, М±SD (n=159)	p
	есть (n=46)	нет (n=113)		
ИМТ, кг/м ²	22,0±0,44	27,4±1,15	25,5±0,62	<0,001
АТМ, кг/м ²	5,52±0,22	6,70±0,96	6,36±0,89	<0,01
Мышечная сила, кг	12,7±5,43	19,1±5,45	17,00±5,43	<0,01
SPPB-тесты, баллы	6,74±2,73	7,88±2,35	7,55±2,52	>0,05

Таблица 4 Частота падений у пациенток с ОА с наличием и отсутствием саркопении

Падения	Саркопения						Всего			p
	есть (n=50)			нет (n=109)			(n=159)			
	п	%	95% ДИ	п	%	95% ДИ	п	%	95% ДИ	
Есть	45	90	78,2–96,7	27	24,8	17,0–34,0	72	45,3	37,4–53,4	<0,001
Нет	5	10	3,3–21,8	82	75,2	66,0–83,0	87	54,7	46,6–62,6	

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

У пациенток с саркопенией в 90% случаев было зарегистрировано более одного падения в анамнезе в течение предшествующих 12 мес. У пациенток без саркопении падения встречались лишь в 24,8% случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что риск падений среди пациенток с ОА существенно выше при наличии у них саркопении ($\chi^2=79,29$; $p<0,001$).

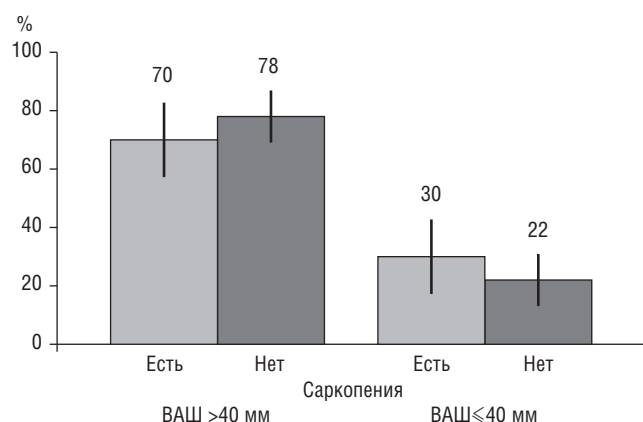


Рис. 2. Частота клинически выраженной боли (по ВАШ) у пациенток с ОА при наличии и отсутствии саркопении

Таблица 5 КЖ пациенток с ОА при наличии и отсутствии саркопении

Характеристика	Число наблюдений (n)	Индекс EQ-5D, балл (M±σ)	Шкала EQ-ВАШ, мм (M±σ)
Есть саркопения	50	0,48±0,22*	53,7±14,14
Нет саркопении	109	0,74±0,27	55,5±16,56
Все пациентки	159	0,61±0,24	54,9±16,86

Примечание. * – t-тест ($p<0,01$).

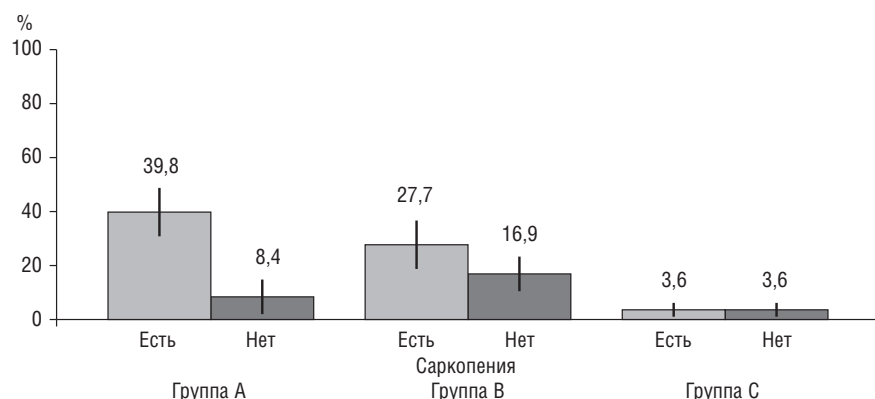


Рис. 3. Доля пациенток, имевших низкий индекс EQ-5D, в разных возрастных группах, в зависимости от наличия/отсутствия саркопении

Также было проведено сопоставление выраженности боли у обследованных больных с саркопенией и без нее (рис. 2).

Клинически выраженная боль (>40 мм по ВАШ) при ОА не была связана с наличием или отсутствием саркопении и наблюдалась в 70 и 78% случаев соответственно ($p>0,05$).

С помощью опросника EQ-5D было изучено КЖ пациенток с ОА в зависимости от наличия или отсутствия саркопении (табл. 5).

При наличии саркопении КЖ было значительно ниже, чем при ее отсутствии, при этом индекс EQ-5D составил в среднем $0,48\pm0,22$ и $0,74\pm0,27$ балла соответственно ($p<0,01$). В то же время оценка EQ-ВАШ в исследуемых группах существенно не различалась ($p>0,05$).

Дополнительно анализировалась группа пациенток с низким КЖ по индексу EQ-5D в зависимости от возраста (рис. 3).

У пациенток старше 85 лет КЖ было низким и не различалось при наличии/отсутствии саркопении ($p>0,05$). Напротив, в возрастных группах моложе 85 лет низкий индекс EQ-5D при наличии саркопении встречался достоверно чаще, чем при ее отсутствии: соответственно в 39,8 и 8,4% случаев в группе А ($p<0,01$) и 27,7 и 16,9% в группе В ($p<0,05$).

Для выявления факторов, определяющих снижение КЖ, был проведен отдельный анализ параметров индекса EQ-5D у пациенток с ОА (табл. 6).

Анализ данных показал, что снижение КЖ (по индексу EQ-5D) у пациенток с ОА в первую очередь обусловлено ограничением привычной повседневной деятельности, которое при наличии саркопении было более значительным, чем при ее отсутствии в 70% (95% ДИ 55,4–82,1) и 52,3% (95% ДИ 42,5–61,9) случаев соответственно ($p<0,01$).

Обсуждение

Ассоциированные с возрастом заболевания оказывают существенное воздействие на качество и продолжительность жизни. Саркопения относится к основным гериатрическим синдромам, ведущим к значительному повышению риска смерти от любых причин. На возникновение клинических проявлений саркопении и степень ее выраженности помимо возраст-

Таблица 6 Показатели опросника EQ-5D у пациенток с ОА в зависимости от наличия или отсутствия саркопении

Показатели	Оценка ^a	Саркопении есть (n=50)		Саркопении нет (n=109)	
		n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ
Общая подвижность	1	20 (40)	26,4–54,8	42 (38,5)	29,4–48,3
	2	30 (60)	42,2–73,6	67 (61,5)	51,7–70,6
	3	0	0	0	0
Уход за собой	1	19 (38)	24,7–52,8	54 (49,5)	39,8–59,3
	2	31 (62)	47,2–75,3	54 (49,5)	39,8–59,3
	3	0	0	1 (1,0)	0–5,0
Привычная повседневная деятельность	1	15 (30)	17,9–44,6	52 (47,7)	38,1–57,5
	2	35 (70)*	55,4–82,1	57 (52,3)	42,5–61,9
	3	0	0	0	0
Боль/дискомфорт	1	15 (30)	17,9–44,6	28 (25,7)	17,8–34,9
	2	35 (70)	55,4–82,1	79 (72,5)	63,1–80,6
	3	0	0	2 (1,8)	0,2–6,5
Тревога/депрессия	1	19 (38)	24,7–52,8	27 (24,8)	17,0–34,0
	2	29 (58)	43,2–71,8	77 (70,6)	61,2–79,0
	3	2 (4)	0,5–13,7	5 (4,6)	1,5–10,4

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера ($p < 0,01$); ^a1 – нет нарушений, 2 – умеренные нарушения, 3 – выраженные нарушения.

та могут оказывать влияние различные факторы, среди которых главным следует считать мультиморбидность. ОА также относится к возраст-ассоциированной патологии. Сочетание ОА крупных суставов и саркопении, по-видимому, может способствовать ускорению их прогрессирования.

Специалисты, изучающие саркопению, рекомендуют в качестве скрининговых методов ее выявления использовать определение мышечной массы и скорости ходьбы в качестве интегрального показателя мышечной силы и функции [6–8, 20, 21].

В настоящем исследовании были выявлены изменения мышечной системы у пациенток с ОА опорных суставов, сопровождающиеся высокой частотой развития саркопении, которая может способствовать прогрессированию ОА в пожилом возрасте. Наши результаты показали влияние возраста на распространенность саркопении, что согласуется с данными других авторов [1]. М. Grotle и соавт. [22] описали связь между ожирением и ОА опорных суставов (отношение шансов 2,81; 95% ДИ 1,32–5,96). Однако больные с ОА и избыточной массой тела или ожирением, включенные в наше исследование, реже страдали саркопенией.

Результаты исследований Н. Kim и соавт. [23] показали, что низкий ИМТ был единственным фактором, связанным с саркопенией. В нашем исследовании низкие индексы АТМ и ИМТ были ведущими показателями, ассоциированными с саркопенией ($p < 0,01$).

Высокая частота падений ассоциировалась с саркопенией у пациенток с ОА ($p < 0,001$); эта ассоциация была продемонстрирована во многих международных исследованиях по изучению саркопении в общей популяции пожилых людей.

В нашем исследовании КЖ у пациенток с ОА при наличии саркопении было значительно ниже, чем без нее.

В некоторых работах было показано, что наличие боли увеличивает вероятность развития саркопении [17, 24]. Однако мы не смогли выявить взаимосвязь между саркопенией и интенсивностью боли у пациенток с ОА крупных суставов ($p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, сочетание ОА крупных суставов и саркопении приводит к снижению КЖ людей старшего возраста преимущественно за счет ограничения привычной повседневной деятельности и роста числа падений, вероятно, обусловленных уменьшением мышечной силы, при этом интенсивность боли не влияла на функциональные показатели скелетных мышц.

Частота саркопении среди женщин старше 65 лет с ОА крупных суставов составила 31,45% и имела устойчивую тенденцию к увеличению с возрастом, достигая 61,54% у больных старше 85 лет. Пациентки с ОА в сочетании с саркопенией имели низкие показатели мышечной силы, индекс АТМ и ИМТ. Наличие падений в анамнезе является фактором, свидетельствующим о высокой вероятности саркопении у пациенток старше 65 лет с ОА. Боль в суставах у пациенток с ОА не повлияла на развитие мышечной слабости. КЖ у пациенток с ОА в сочетании с саркопенией ниже, чем при ее отсутствии, за счет ограничения привычной повседневной деятельности.

Прозрачность исследования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Определение структуры исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, а также принятие решения опубликовать полученные результаты проводилось без участия каких-либо спонсоров. Источников финансирования не было. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Litwic A, Edwards M, Cooper C. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105:185-99. doi: 10.1093/bmb/lds038
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
3. Aigner T, Rose J, Martin J, Buckwalter J. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res.* 2004;7(2):134-45. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
4. Valderrabano V, Tschanner V, Niggel BM. Lowerleg muscle atrophy in ankle osteoarthritis. *J Orthopaed Res.* 2006;24(12):2159-69. doi: 10.1002/jor.20261
5. Cruz Jentoft AJ, Michel JP. Sarcopenia: a useful paradigm for physical frailty. *Eur Geriatr Med.* 2013;39(4):102-5. doi: 10.1016/j.eurger.2013.02.009
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
7. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by special interest groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-9. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
8. 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
9. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(1):72-7. doi: 10.1093/gerona/61.1.72
10. Pietrosimone BG, Hertel J, Ingersoll CD, et al. Voluntary quadriceps activation deficits in patients with tibiofemoral osteoarthritis: a meta-analysis. *PM & R.* 2011;3(2):153-62. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.07.485
11. Segal NA, Torner JC, Felson D, et al. Effect of thigh strength on incident radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in a longitudinal cohort. *Arthritis Care Res.* 2009;61(9):1210-7. doi: 10.1002/art.24541
12. Roos EM, Herzog W, Block JA, Bennell KL. Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):57-63. doi: 10.1038/nrrheum.2010.195
13. Bohannon RW, Williams AA. Normal walking speed: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy.* 2011;97(3):182-9. doi: 10.1016/j.physio.2010.12.004
14. Menz HB, Lord SR, Fitzpatrick RC. Age-related differences in walking stability. *Age Ageing.* 2003;32(2):137-42. doi: 10.1093/ageing/32.2.137
15. Rudolph KS, Schmitt LC, Lewek MD. Age-related changes in strength, joint laxity, and walking patterns: are they related to knee osteoarthritis? *Phys Ther.* 2007;87(11):1422-32. doi: 10.2522/ptj.20060137
16. Loeser RF. Age-Related Changes in the Musculoskeletal System and the Development of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):371-86. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.002
17. Hugle T, Geurts J, Nuesch C, et al. Aging and Osteoarthritis: An Inevitable Encounter? *J Aging Res.* 2012;2012:Article ID 950192, 7 p. doi: 10.1155/2012/950192
18. Mundermann A, Dyrby CO, Andriacchi TP. Secondary gait changes in patients with medial compartment knee osteoarthritis: increased load at the ankle, knee, and hip during walking. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2835-44. doi: 10.1002/art.21262
19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Guidelines. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2018;0:1-16. doi: 10.1093/ageing/afy169
20. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547-58. doi: 10.1093/gerona/glu010
21. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *JAMDA.* 2014;15:95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
22. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132. doi: 10.1186/1471-2474-9-132
23. Kim H, Hirano H, Eda Hiro A, et al. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(Suppl.1):110-22. doi: 10.1111/ggi.12723
24. Murphy RA, Ip EH, Zhang Q, et al. Transition to sarcopenia and determinants of transitions in older adults: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:751-8. doi: 10.1093/gerona/glt131

Сравнительная оценка эффективности деносумаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике

Добровольская О.В.¹, Коваленко П.С.¹, Торопцова Н.В.¹,
Дыдыкина И.С.¹, Никитинская О.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская;
olgavdobr@mail.ru

Contacts: Olga Dobrovolskaya;
olgavdobr@mail.ru

Поступила 28.01.19

Цель исследования — оценить динамику минеральной плотности кости (МПК) у пациенток с остеопорозом (ОП), страдающих ревматоидным артритом (РА), и у женщин с постменопаузальным ОП на фоне терапии деносумабом (ДСБ) в течение 1 года

Материал и методы. В исследование включена 121 женщина: основная группа — 69 пациенток с РА (средний возраст — 60 ± 7 лет), 34 (49,3%) из них использовали в комплексной терапии РА глюкокортикоиды (ГК). Группа сравнения — 52 женщины с первичным ОП (средний возраст — 62 ± 10 лет). Измерение МПК с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-ray Absorptiometry — DXA) проводилось в поясничном отделе позвоночника (L_{1-IV}), шейке бедра (ШБ), проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ) и в дистальном отделе предплечья (ДОП). ДСБ вводился подкожно в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес.

Результаты и обсуждение. У пациенток с РА средний прирост МПК за 12 мес лечения составил: в L_{1-IV} — 4,6%, в ШБ — 2,8%, в ПОБ — 3,0% и в ДОП — 0,7%, а в группе сравнения — 5,2; 2,1; 2,9 и 0,9% соответственно. Не было достоверных различий в динамике МПК между группами. Эффективность терапии ДСБ у больных РА с ОП не зависела от активности РА, длительности гормональной терапии и кумулятивной дозы ГК. Неблагоприятные реакции, не повлекшие отмену препарата, отмечены у 3% участниц исследования. Переломов за время наблюдения не было.

Заключение. Эффективность лечения ДСБ в течение 1 года у больных РА с ОП и женщин с постменопаузальным ОП сопоставима. Прием ГК не оказывал негативного влияния на выраженность терапевтического воздействия ДСБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз постменопаузальный; остеопороз вторичный; глюкокортикоидный остеопороз; минеральная плотность кости; деносумаб; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Добровольская ОВ, Коваленко ПС, Торопцова НВ и др. Сравнительная оценка эффективности деносумаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):160–165.

COMPARATIVE EVALUATION OF DENOSUMAB EFFICACY OF IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: RESULTS OF 1-YEAR STUDY IN CLINICAL PRACTICE

Dobrovolskaya O.V.¹, Kovalenko P.S.¹, Toroptsova N.V.¹, Dydykina I.S.¹, Nikitinskaya O.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to assess bone mineral density (BMD) changes in rheumatoid arthritis (RA) patients with osteoporosis (OP) and in women with postmenopausal OP during therapy with denosumab (DSB) for 1 year

Subjects and methods. 121 women were included: the main group — 69 patients with RA (mean age — 60 ± 7 years), 34 (49.3%) from them received glucocorticoids (GC). Comparison group comprised 52 women with primary OP (mean age — 62 ± 10 years). Measurement of BMD using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was performed in the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN), proximal femur as a whole (PF) and distal forearm (DF). DSB was administered subcutaneously at a dose of 60 mg 1 time in 6 months.

Results and discussion. In patients with RA, the average increase of BMD for 12 months of treatment was: in L_{1-IV} — 4.6%, in FN — 2.8%, in PF — 3.0% and in DF — 0.7%, and in the comparison group — 5.2; 2.1; 2.9 and 0.9%, respectively. There were no significant differences of BMD changes between the groups. Efficacy of DSB therapy in RA patients with OP did not depend on RA activity, duration of GC therapy and cumulative dose of GC. Adverse events that did not lead to the withdrawal of the drug were noted in 3% of the study participants. There were no fractures during the observation.

Conclusion. The efficacy treatment with DSB for 1 year in RA patients with OP and in women with postmenopausal OP is comparable. The use of GC did not have a negative impact on DSB effect.

Keywords: rheumatoid arthritis; postmenopausal osteoporosis; secondary osteoporosis; glucocorticoid osteoporosis; bone mineral density; denosumab; glucocorticoids.

For reference: Dobrovolskaya OV, Kovalenko PS, Toroptsova NV, et al. Comparative evaluation of denosumab efficacy in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: results of a 1-year study in clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):160–165 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-160-165

В настоящее время остеопороз (ОП) в ревматологии рассматривается не только как самостоятельное заболевание (первичный ОП), но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения многих ревматических заболеваний (РЗ). Системный ОП у пациентов с РЗ связывают с хроническим воспалительным процессом и снижением двигательной активности пациентов, а также с приемом пероральных глюкокортикоидов (ГК) [1]. В 2015 г. заболеваемость болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, по данным Росстата, составила 14 319,9 на 100 тыс. человек, из них на долю ревматоидного артрита (РА) пришлось 246,2 на 100 тыс. человек [2]. По данным многоцентровой программы «Остеоскрининг Россия», распространенность РА в эпидемиологической выборке населения, насчитывавшей 18 018 человек в возрасте 50 лет и старше, составила 1,7% (1,9% у женщин и 1,2% у мужчин; $p=0,0047$) [3].

По данным зарубежных авторов, частота ОП при РА варьировала от 4 до 55% [4, 5]. В российском многоцентровом исследовании, проведенном в рамках программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», частота ОП у женщин с РА достигала 59% [6]. Такой широкий разброс данных объясняется различиями в методологии исследований, числе и этнической принадлежности обследованных пациентов, гетерогенностью самого заболевания, а также использованием разных вариантов терапии РА. Среди препаратов, применяемых в лечении РА, на сегодняшний день только ГК имеют доказанное отрицательное влияние на состояние костной плотности. Развитие ОП под воздействием ГК описано давно. Многогранное влияние, которое они оказывают на различные регуляторные механизмы, в итоге приводит к подавлению костеобразования и увеличению костной резорбции [7]. Постоянный прием ГК даже в низких дозах повышает риск возникновения остеопоротических переломов. В связи с этим большинство исследователей считают, что не существует безопасной дозы ГК, несмотря на результаты некоторых работ, свидетельствовавших об антиостеопоротическом действии низких дозировок ГК вследствие их противовоспалительного эффекта, снижения активности заболевания и улучшения функционального статуса [8]. Несмотря на наличие большого количества синтетических базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов, применяемых в терапии РА, пероральные ГК используются с высокой частотой.

По данным российского многоцентрового исследования ГЛЮКОСТ, в котором приняли участие 3347 человек из 640 населенных пунктов России, наблюдавшихся по поводу различных хронических воспалительных заболеваний у одного из специалистов — ревматолога, пульмонолога, нефролога или гастроэнтеролога, 40,1% пациентов принимали пероральные ГК в суточной дозе от 1,25 до 90 мг (в пересчете на преднизолон). Большинство пациентов, лечившихся с использованием ГК, страдали РЗ. А частота назначения пероральных ГК при РА составила 45,8% [9].

В арсенале специалистов, занимающихся лечением ОП, есть лекарственные препараты, среди которых лидирующее положение во всем мире занимают бисфосфонаты (БФ), имеющие наиболее длительную историю ис-

пользования в клинической практике. Однако приверженность лечению как пероральными, так и парентеральными БФ низкая, что уменьшает их полезное действие. Проспективное наблюдение показало, что через 3 года лишь 15% больных РА продолжали терапию БФ, независимо от способа их введения [10]. Отказ пациентов от пероральных форм чаще всего связан с неблагоприятными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и со сложностями в соблюдении правил приема препаратов в связи с большим количеством принимаемых лекарственных средств. Внутривенные формы БФ у ряда пациентов вызывают выраженную посттрансфузионную гриппоподобную реакцию, что является основной причиной отказа от их дальнейшего использования. В некоторых клинических ситуациях, чаще у пациентов пожилого возраста, в качестве основного противоостеопоротического препарата используется альфакальцитрол, который зарегистрирован для применения как при постменопаузальном, так и при глюкокортикоидном ОП. Но эффект, оказываемый им на минеральную плотность кости (МПК), недостаточен, поэтому он не может служить полноценной заменой БФ. У лиц с тяжелым ОП, осложненным множественными переломами, должен рассматриваться вопрос о назначении препарата с анаболическим механизмом действия — терипаратида. Однако высокая стоимость и необходимость проведения ежедневных инъекций существенно ограничивают возможности его применения. Поэтому реальной альтернативой БФ сегодня может служить только генно-инженерный биологический препарат деносумаб (ДСБ), который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Блокировка RANKL и невозможность его соединения с рецептором (RANK) приводят к ингибированию созревания и активации остеокластов, что уменьшает костную резорбцию [11]. Препарат показал свою эффективность при длительном лечении постменопаузального ОП [12]. Попытки доказать влияние ДСБ у больных РА не только на МПК, но и на деструктивный процесс в суставах и активность заболевания не дали желаемого результата [13, 14].

Целью нашего исследования явилась оценка динамики МПК в аксиальном скелете и дистальном отделе предплечья (ДОП) у больных РА с ОП и у женщин с постменопаузальным ОП на фоне терапии ДСБ в течение 1 года.

Материал и методы

В исследование включена 121 женщина: основную группу составили 69 больных РА с ОП (средний возраст 60 ± 7 лет), в том числе 56 (81,2%) пациенток с умеренной и высокой активностью заболевания (среднее значение DAS28 — $4,04 \pm 1,04$; HAQ — $1,204 \pm 0,614$). Средняя длительность РА составила $17,7 \pm 10,4$ года. ГК ≥ 3 мес на момент включения в исследование принимали 34 (49%) больных (средняя суточная доза $3,4 \pm 0,9$ мг/сут). Пациентки, принимавшие ГК (ГК+) и не принимавшие их (ГК-), были сопоставимы по возрасту и по активности заболевания, однако лица ГК+ имели достоверно большую длительность заболевания и индекс массы тела ($p < 0,05$). Контрольную группу составили 52 женщины с первичным ОП (средний возраст 62 ± 10 лет). Статистических различий по возрасту между группами не было. Переломы

Таблица 1 Динамика МПК в различных отделах скелета на фоне лечения ДСБ (г/см², М±σ)

Область измерения	РА			Контрольная группа		
	исходно	через 1 год	p	исходно	через 1 год	p
L _{I-IV}	0,821±0,104	0,864±0,110	<0,0001	0,764±0,142	0,786±0,125	<0,001
ШБ	0,625±0,089	0,639±0,088	0,0003	0,616±0,079	0,630±0,071	<0,01
ПОБ	0,692±0,254	0,748±0,114	<0,0001	0,739±0,091	0,755±0,084	<0,001
ДОП	0,498±0,090	0,503±0,089	НД	0,507±0,061	0,510±0,067	НД

Примечание. НД – не достоверно.

после 40 лет перенесли 36 (52%) пациенток с РА и 32 (62%) женщины с первичным ОП. Всем пациенткам, включенным в исследование, исходно была проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (Discovery A «Hologic», США), на основании результатов которой устанавливался диагноз ОП [Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения (СО) хотя бы в одном из отделов осевого скелета или $\leq -1,5$ СО на фоне приема ГК]. Также диагноз мог быть установлен клинически – при наличии в анамнезе низкоэнергетического или спонтанного перелома типичной остеопоротической локализации. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие и обработку обезличенных данных медицинской документации, полученной в ходе наблюдения.

Подкожное введение ДСБ проводилось 1 раз в 6 мес. Все женщины дополнительно получали препараты кальция (500–1000 мг/сут) и нативного витамина D (800–2000 МЕ/сут). Эффективность лечения оценивали по динамике МПК в поясничном отделе позвоночника (L_{I-IV}), шейке бедра (ШБ), проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ) и ДОП недоминантной руки.

Приверженность терапии оценивалась по двум параметрам: настойчивость в лечении и соблюдение режима дозирования. Настойчивость расценивалась как приемлемая, если повторное введение препарата осуществлялось в сроки 6 мес + 8 нед после первой инъекции. Пациентка считалась соблюдавшей режим дозирования, если вторая инъекция делалась в пределах 6 мес ± 4 нед после предыдущего введения ДСБ.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Применялись параметрические и непараметрические методы сравнения, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Две инъекции ДСБ в течение года получили 66 (95,6%) пациенток с ОП на фоне РА и 48 (92,3%) женщин с первичным ОП, и их данные были включены в дальнейший анализ. На фоне лечения ДСБ было выявлено достоверное увеличение МПК в L_{I-IV} как в основной, так и в контрольной группах ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные данные были получены в ШБ и ПОБ. В ДОП наблюдалась стабилизация состояния МПК с некоторой тенденцией к ее увеличению, но статистически значимого уровня достигнуто не было (табл. 1).

Как в основной, так и в контрольной группе прирост МПК в L_{I-IV} был достоверно больше, чем в ШБ, ПОБ и ДОП ($p < 0,05$). Не было достоверных различий в динамике МПК исследованных отделов скелета у пациенток с РА и женщин с первичным ОП (табл. 2).

У пациенток с РА, закончивших исследование, терапия ДС позволила увеличить или стабилизировать МПК в L_{I-IV} в 59 (89%), в ШБ – в 44 (67%), в ПОБ – в 54 (82%), в ДОП – в 40 случаях (61%). В контрольной группе положительная динамика или стабилизация МПК в указанных областях измерения выявлена у 44 (92%), 34 (71%), 38 (79%) и 35 (73%) пациенток соответственно. Таким образом, ДСБ с одинаковой частотой обеспечивал увеличение МПК L_{I-IV} у пациенток как с первичным ОП, так и с ОП на фоне РА. В то же время позитивный ответ на терапию ДСБ в ШБ и ДОП встречался значимо реже, чем в позвоночнике ($p < 0,05$), в обеих группах.

В основной группе был проведен анализ изменений МПК с учетом использования ГК в комплексном лечении РА. В обеих подгруппах после 12 мес терапии ДСБ МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась, а в подгруппе ГК- дополнительно был выявлен статистически значимый прирост МПК в ПОБ. В ДОП в обеих подгруппах отмечена тенденция к положительной динамике МПК, однако ее прирост не достиг достоверного уровня (табл. 3).

Положительная динамика МПК в подгруппе ГК+ была отмечена у 29 (85,3%) пациенток в области L_{I-IV}, у 21 (61,8%) – в ШБ и у 19 (55,9%) – в ДОП. В подгруппе ГК- число лиц, ответивших на терапию ДСБ увеличением МПК, было несколько выше: 29 (90,6%) – в L_{I-IV}, 24 (75%) – в ШБ и 21 (65,6%) – в ДОП, однако это различие не достигло статистической значимости. Показатели прироста МПК в зависимости от наличия или отсутствия терапии ГК у больных РА представлены в табл. 4.

У пациенток группы ГК+ прирост МПК в L_{I-IV} был достоверно выше по сравнению с ШБ и ДОП, а у пациенток группы ГК- – только по сравнению с ДОП. Достоверных различий в динамике МПК между двумя подгруппами не было.

Таблица 2 Прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения ДСБ (%; М±δ)

Область измерения	РА	Контрольная группа	p (между группами)
L _{I-IV}	4,6±3,9*	5,2±3,6*	НД
ШБ	2,8±3,2*	2,1±3,7**	НД
ПОБ	3,0±3,6*	2,9±3,4*	НД
ДОП	0,7±3,1	0,7±3,4	НД

Примечание. * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$

Таблица 3 Динамика МПК на фоне терапии ДСБ в группах больных РА, получавших или не получавших ГК (г/см², М±δ)

Область измерения	ГК+ (n=34)			ГК- (n=32)		
	исходно	через 1 год	p	исходно	через 1 год	p
L _{I-IV}	0,809±0,109	0,849±0,117	<0,0001	0,839±0,098	0,879±0,100	<0,0001
ШБ	0,598±0,086	0,609±0,083	0,045	0,648±0,084	0,668±0,083	0,002
ПОБ	0,638±0,246	0,703±0,130	НД	0,742±0,113	0,762±0,093	0,001
ДОП	0,496±0,113	0,498±0,106	НД	0,501±0,064	0,509±0,068	НД

Ответ на лечение у пациенток с РА не зависел от исходного уровня С-реактивного белка, интерлейкина 6, ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. ДСБ продемонстрировал свою эффективность как у пациенток, не принимавших ГК, так и у лиц, использовавших этот класс препаратов в терапии РА. Эффективность лечения ДСБ у больных РА также была подтверждена снижением уровня костных маркеров: С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), остеокальцина (ОК) и костной щелочной фосфатазы (КЩФ; табл. 5).

За период наблюдения не было зарегистрировано ни одной серьезной НР, а также переломов любой локализации как у женщин с РА, так и в контрольной группе. Незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первого введения препарата отметили 4 (5,8%) больных РА с ОП. Других НР, связанных с приемом препарата, не было. Случаев гипокальциемии после подкожного введения ДСБ не отмечалось. Уровень кальция и креатинина в крови был в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

Оценка приверженности терапии ДСБ продемонстрировала, что 114 (94,2%) больных сделали вторую подкожную инъекцию в течение положенного интервала времени после первого введения и были отнесены к настойчивым пациентам. Прекращение лечения было связано со сменой места жительства у 3 (4,3%) пациенток основной группы и высокой стоимостью препарата у 4 (7,6%) пациенток контрольной группы. Режим дозирования соблюдал 108 (89%) женщин.

Обсуждение

В последние годы делался акцент на использовании ДСБ при ОП на фоне РА. В наше исследование были включены 69 больных РА с ОП и 52 женщины с постменопаузальным ОП. У пациенток с РА отмечался достоверный прирост МПК в L_{I-IV}, ШБ и ПОБ, в среднем на 4,6; 2,8 и 3,0% соответственно. Эффективность ДСБ при РА, продемонстрированная в этом исследовании, оказалась сопоставимой с результатами лечения женщин с постменопаузальным ОП (прирост МПК 5,2; 2,1 и 2,9% в L_{I-IV}, ШБ и ПОБ соответственно), а также с данными, полученными другими авторами. Например, Т. Mochizuki и соавт. [15] оценили динамику МПК в течение года на фоне терапии ДСБ у 70 паци-

ентов с РА и выявили, что прирост МПК в области L_{I-IV} был более высоким (7,3%) по сравнению с ШБ (3,9%) и ПОБ (4,7%). В работе, представленной Т. Suzuki и соавт. [16], у больных РА отмечалось достоверное повышение МПК на 5,1% как в позвоночнике, так и в проксимальных отделах обоих бедер после 12 мес терапии ДСБ. В исследовании К. Ebina и соавт. [17] у пациентов с РА, получавших преднизолон, после 18 мес противоопоротической терапии отмечалось увеличение МПК в среднем на 5,2% в группе больных, переведенных с БФ на ДСБ, в то время как у лиц, продолжавших лечение БФ, — лишь на 2,3% (p<0,01).

В нашем исследовании эффективность ДСБ у больных РА подтверждена достоверным снижением маркеров костного обмена через 3 мес после первого введения препарата. Исследование, проведенное в Новосибирске, продемонстрировало также значимое снижение маркеров костного обмена после 3 мес лечения ДСБ больных РА с ОП, в то время как при использовании алендроната и в контрольной группе без антиопоротического лечения уровень маркеров существенно не менялся [18].

Исследованные нами 94,2% пациенток были настойчивыми в лечении, а 89% женщин соблюдали режим дозирования препарата. Высокая приверженность терапии ДСБ, превосходящая таковую при назначении других противоопоротических препаратов, отмечалась и другими авторами [19, 20]. Так, например, по данным, полученным в четырех странах (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), приверженность лечению ДСБ составила от 87 до 95,3% в течение года после назначения препарата [19]. В более многочисленной выборке больных из Германии

Таблица 4 Прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения ДСБ у больных РА с ГК+ и ГК- (%; М±δ)

Область измерения	ГК+	ГК-	p (между группами)
L _{I-IV}	4,7±5,1*	4,5±4,9*	НД
ШБ	2,1±2,4***	3,5±3,8**	НД
ПОБ	1,8±3,7	3,1±2,9**	НД
ДОП	0,6±2,6	0,9±2,8	НД

Примечание. * – p<0,001, ** – p<0,01, *** – p<0,05.

Таблица 5 Динамика маркеров костного обмена у женщин с РА на фоне терапии ДСБ (М±δ)

Показатели	Исходно	Через 3 мес	p
СТХ, нг/мл	0,214±0,211	0,083±0,084	0,0042
Остеокальцин, нг/мл	8,3±5,9	5,4±4,5	0,0474
КЩФ, ед/л	25,7±10,3	18,9±8,8	0,0119

данный показатель был ниже и составил через год 55,9%, в то же время приверженность лечению золедроновой кислотой была лишь 33,8% [20]. Более высокий показатель приверженности у наших больных может быть связан с тем, что они наблюдались в специализированном Центре остеопороза, что могло благоприятно повлиять на их комплаентность.

Надлежащему выполнению врачебных рекомендаций и продолжению лечения ДСБ способствует и низкая частота НР. Лишь у 4 наших пациенток отмечались незначительные НР, связанные с приемом ДСБ, которые не повлекли необходимости отмены препарата. У наших больных не было ни одной серьезной НР в течение 1 года наблюдения. В свою очередь A.N. Lau и соавт. [21], наблюдавшие 206 больных РА с ОП, которые получали подкожные инъекции ДСБ, отметили 2,5% случаев серьезных инфекционных осложнений в ходе лечения. Однако в данном исследовании, в отличие от нашего, пациенты получали наряду с ДСБ и другие генно-инженерные биологические препараты по поводу основного заболевания, что могло способствовать развитию инфекций.

В настоящее время ДСБ в России зарегистрирован для лечения постменопаузального ОП, потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию. В 2018 г. Европейское медицинское агентство одобрило применение ДСБ при глюкокортикоидном ОП. Это было сделано на основании результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в котором эффективность ДСБ сравнивалась с пероральным БФ – ризедронатом [22]. В него включались мужчины и женщины старше 18 лет, принимавшие преднизолон. Через 1 год прирост МПК в L_{1-IV} в группе ДСБ составил от 3,8 до 4,4%, в зависимости от длительности лечения ГК (более

или менее 3 мес соответственно), что превосходило результаты контрольной группы на 2,2–2,9% ($p < 0,001$). В ПОБ прирост МПК у пациентов, получавших ДСБ, составил 1,7–2,1%, что было достоверно выше, чем в контрольной группе, в среднем на 1,5% ($p < 0,001$). Через 2 года прирост МПК на фоне лечения ДСБ также был выше, чем при терапии ризедронатом, независимо от длительности глюкокортикоидной терапии, во всех областях измерения с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) [22]. В нашем исследовании отмечалась аналогичная динамика МПК у лиц, получавших ГК, которая составила 4,7% в L_{1-IV} и 2,8% – в ПОБ. Следует отметить, что прием ГК значимо не влиял на эффективность лечения ДСБ. Прирост МПК у больных, получавших и не получавших ГК, был сопоставим.

Заключение

Таким образом, наше исследование подтвердило положительное влияние ДСБ на МПК у больных РА с ОП, в том числе принимавших пероральные ГК по поводу основного заболевания. Эффективность терапии в течение 1 года была сопоставима с результатами лечения женщин с первичным ОП. Прием ГК не оказывал негативного влияния на выраженность терапевтического воздействия ДСБ.

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. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):203. doi: 10.1186/ar4484
2. Российский статистический ежегодник. Москва: Росстат; 2017. 686 с. [*Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik* [Russian statistical yearbook]. Moscow: Rosstat; 2017. 686 p. (In Russ.)].
3. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):310–5 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV, et al. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):310–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315
4. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(2):110–5. doi: 10.1136/ard.59.2.110
5. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):805–11. doi: 10.1136/ard.59.10.805
6. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393–7 [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multi-center program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):393–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397
7. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1061.
8. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):373–6. doi: 10.1136/ard.2008.091611
9. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования Российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатии. 2014;(3):9–14 [Baranova IA, Ershova OB, Anaeiev EK, et al. Assessment of the frequency and risk factors for low-energy skeletal fractures according to a survey of patients with chronic

- inflammatory diseases. The results of a multicenter study of the Russian Association for Osteoporosis GLUCOST. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2014;(3):9-14 (In Russ.)].
10. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2014;(7):491-4 [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Adherence to osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(7):491-4 (In Russ.)].
 11. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik P. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Rev*. 2008;29(2):155-92. doi: 10.1210/er.2007-0014
 12. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513-23. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9
 13. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1299-309. doi: 10.1002/art.23417
 14. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE) — a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052
 15. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Effects of denosumab treatment on bone mineral density and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(4):431-8. doi: 10.1007/s00774-017-0848-1
 16. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Determination of serum bone-related minerals during denosumab treatment in osteoporosis patients with rheumatoid arthritis: Mineral change by denosumab in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;26:53-6. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.04.014
 17. Ebina K, Hirao M, Hashimoto J, et al. Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(4):478-87. doi: 10.1007/s00774-017-0861-4
 18. Банщикова НЕ, Лetyagina ЕА, Омел'ченко ВО, Королев МА. Антирезорбтивная активность деносуаба при лечении остеопороза у больных с ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(2):4-11 [Banshchikova NE, Letyagina EA, Omel'chenko VO, Korolev MA. Anti-resorptive activity of denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2018;21(2):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9826
 19. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4
 20. Hadji PKS, Häussler B, Kless T, et al. The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:868-72. doi: 10.5414/CP201931
 21. Lau AN, Wong-Pack M, Rodjanapiches R, et al. Occurrence of Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologics and Denosumab Observed in a Clinical Setting. *J Rheumatol*. 2018;45(2):170-6. doi: 10.3899/jrheum.161270
 22. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):445-54. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5

Гематологические проявления системной красной волчанки в ранней стадии: ассоциация с другими симптомами заболевания и возможное прогностическое значение

Петров А.В., Белоглазов В.А., Шадуро Д.В., Гаффарова А.Р., 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 of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Crimea, 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров;
petroff14@yandex.ru

Contact:
Andrey Petrov;
petroff14@yandex.ru

Поступила 24.09.18

Цель исследования — оценка взаимосвязи между выявлением гематологических проявлений системной красной волчанки (СКВ) в ранней стадии заболевания и развитием других синдромов и симптомов заболевания, а также характером и тяжестью повреждения внутренних органов и систем организма в течение последующего пятилетнего периода.

Материал и методы. Проведен анализ данных клинического наблюдения 89 больных СКВ на протяжении пятилетнего периода. Изучались частота клинических проявлений СКВ, содержание антинуклеарных и антифосфолипидных антител, индекс повреждения SLICC/ACR SDI в зависимости от наличия гематологических проявлений СКВ в дебюте заболевания: лейкопении (ЛП), тромбоцитопении (ТП) и аутоиммунной гемолитической анемии (АГА).

Результаты и обсуждение. В дебюте СКВ ЛП наблюдалась у 21,3%, ТП — у 26,9%, АГА — у 8,9% больных. Наличие ЛП ассоциировалось с повышением частоты обнаружения антител к SSA, а ТП — с более частым выявлением антител к Ro-52, кардиолипину и бета-2-гликопротеиду ($p < 0,05$). У больных с ТП в дебюте СКВ по сравнению с пациентами без гематологических проявлений было отмечено повышение ($p < 0,05$) кумулятивной частоты развития в течение пятилетнего периода нефрита (83,3 и 42,9%), поражений центральной нервной системы (70,8 и 26,5%), васкулита (45,8 и 10,2%) и эндокардита Либмана—Сакса (20,8 и 6,1% соответственно), что сопровождалось повышением значений индекса повреждения SLICC/ACR SDI (медиана составила соответственно 2,09 [1,82; 2,21] и 1,12 [0,81; 1,32], $p < 0,05$). У больных с ЛП в дебюте СКВ по сравнению с пациентами без гематологических проявлений была повышена ($p < 0,05$) кумулятивная частота развития пневмонита (15,8 и 6,1%) и синдрома Шегрена (15,7 и 2,0% соответственно).

Заключение. Возникновение ТП в дебюте СКВ является предиктором поражения почек, центральной нервной системы, периферических сосудов и клапанного аппарата сердца в течение последующих 5 лет.

Ключевые слова: системная красная волчанка; лейкопения; тромбоцитопения; аутоиммунная гемолитическая анемия; антинуклеарные антитела.

Для ссылки: Петров АВ, Белоглазов ВА, Шадуро ДВ и др. Гематологические проявления системной красной волчанки в ранней стадии: ассоциация с другими симптомами заболевания и возможное прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):166–170.

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE EARLY STAGE: ASSOCIATION WITH OTHER SYMPTOMS OF THE DISEASE AND POSSIBLE PROGNOSTIC VALUE.

Petrov A.V., Beloglazov V.A., Shadyro D.V., Gafarova A.R., Petrov A.A.

Objective: to assess the relationship between hematological manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) in the early stage of the disease and development of other syndromes and symptoms of the disease, as well as the nature and severity of internal organs damage during the subsequent five-year period.

Subjects and methods. The analysis of data of examination of 89 patients with SLE during the five-year period was carried out. The frequency of clinical manifestations of SLE, the level of antinuclear and antiphospholipid antibodies, SLICC/ACR damage index (SDI) depending on the presence of hematological manifestations of SLE in the onset of the disease including leukopenia (LP), thrombocytopenia (TP) and autoimmune hemolytic anemia (AGA) were studied.

Results and discussion. In the onset of SLE LP was observed in 21.3%, TP — in 26.9%, AGA — in 8.9% of patients. The presence of LP was associated with an increase of antibodies to SSA frequency, and TP — with more frequent detection of antibodies to Ro-52, cardiolipin and β -2-glycoprotein ($p < 0.05$). Patients with TP in the onset of SLE compared with patients without hematological manifestations, had an increase ($p < 0.05$) of the cumulative incidence of nephritis (83.3 and 42.9%), central nervous system lesions (70.8 and 26.5%), vasculitis (45.8 and 10.2%) and Libman-Sachs endocarditis (20.8 and 6.1%, respectively), which was accompanied by an increase of SDI values (median was 2.09 [2, 1.82; 2.21] and 1.12 [0.81; 1.32], $p < 0.05$). In patients with LP, the cumulative incidence of pneumonitis and Sjogren's syndrome was increased in the onset of SLE compared with patients without hematological manifestations (15.8 vs 6.1% and 15.7 vs 2.0%, respectively, $p < 0.05$).

Conclusion. Presence of TP in the onset of SLE is a predictor of kidneys, central nervous system, peripheral vessels and heart valves damage during the next 5 years.

Keywords: systemic lupus erythematosus; leukopenia; thrombocytopenia; autoimmune hemolytic anemia; antinuclear antibodies.

For reference: Petrov AV, Beloglazov VA, Shadyro DV, et al. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in the early stage: Association with other symptoms of the disease and possible prognostic value. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):166–170 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-166-170

Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, которое характеризуется гиперпродукцией аутоантител к различным клеточным компонентам с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Течение СКВ отличается значительной вариабельностью активности воспалительного процесса, спектра клинических проявлений и характера необратимых повреждений [2, 3]. При этом вовлечение в патологический процесс тех или иных органов или систем непредсказуемо и может происходить на разных стадиях заболевания [4, 5]. Согласно данным британской когорты больных СКВ, объединившей 1424 пациента, наблюдавшихся на протяжении 12 лет, чаще других в раннем периоде болезни встречаются мышечно-скелетные, неврологические, дерматологические и гематологические изменения [6, 7]. Наблюдаемые при СКВ гематологические проявления могут быть представлены как истинно аутоиммунными феноменами — аутоиммунной гемолитической анемией (АГА), лейкопенией (ЛП) и тромбоцитопенией (ТП), так и цитопеническими синдромами, связанными с применением иммуносупрессивных препаратов [8]. В настоящее время известно, что гематологические проявления значительно варьируют по степени выраженности и часто не требуют специфического лечения, за исключением тяжелой цитопении, рефрактерной к глюкокортикоидам (ГК) [9]; в то же время их значимость в качестве возможных предикторов дальнейшего течения СКВ изучена недостаточно.

Цель исследования — оценка взаимосвязи возникновения гематологических нарушений на ранней стадии СКВ с развитием других проявлений заболевания в течение последующего пятилетнего периода.

Материал и методы

В основу работы положен анализ обследования 89 больных СКВ, соответствующих критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г. [8], которые наблюдались в ГБУЗ РК «РКБ им. Семашко» с 2013 по 2017 г. Диагноз СКВ был установлен не более чем за 5 лет до включения в исследование. В этой группе было 79 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 57 лет.

Высокая степень активности по индексу SELENA-SLEDAI [10] наблюдалась у 17 (19,1%) больных, средняя — у 45 (50,6%), низкая/ремиссия — у 27 (30,3%).

Хронически активный (непрерывный) тип течения СКВ был у 27 (30,3%) больных, рецидивирующий — у 43 (48,3%), течение с длительными ремиссиями — у 19 (21,3%). Принимали ГК в дозах от 2,5 до 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон) 76 (85,4%) пациентов, в средних и высоких дозах — 9 (10,1%), а 4 (4,5%) ГК не получали. Гидроксихлорохин назначался в 34,8%, азатиоприн — в 31,4%, циклофосфамид — в 8,9%, микофенолата мофетил — в 6,7%, метотрексат — в 4,5% случаев.

При включении в исследование симптомы СКВ и гематологические показатели оценивались по данным медицинской документации до назначения иммуносупрессивных препаратов и ГК в дозе >10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Все больные, включенные в исследование, имели длительность СКВ до 1 года. Также изучались данные иммунологического исследования профиля антилекарных антител (АНА) с помощью иммуноблоттинга и определения антифосфолипидных антител иммуноферментным методом, проведенных в течение первых 2 лет

после установления диагноза. Через 5 лет после включения в исследование в стационаре или амбулаторно проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное исследование пациента. Всем больным также определялся индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR (SLICC/ACR) Damage Index (SDI) [11].

В исследовании использовались следующие определения гематологических проявлений СКВ: ЛП — уровень лейкоцитов в крови ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; нейтропения (НП) — уровень нейтрофилов в крови ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; лимфопения (ЛмП) — уровень лимфоцитов в крови ниже $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; ТП — уровень тромбоцитов в крови ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; АГА — анемия с ретикулоцитозом. При обследовании больных на момент включения и через 5 лет оценивалась частота следующих клинических проявлений СКВ: дерматита (любые волчаночные высыпания, за исключением панникулита, буллезных и ангионевротических проявлений), язв слизистых оболочек, васкулита (язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии либо ангиограммы, подтверждающие васкулит), миозита (проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы), поражений центральной нервной системы (ЦНС; цереброваскулит, асептический менингит, психозы, впервые возникшая эпилепсия, демиелинизирующий синдром, нарушение когнитивных функций), нефрита (>5 эритроцитов в поле зрения и/или >5 цилиндров, суточная протеинурия >0,5 г/сут), нефротического синдрома, лимфаденопатии, перикардита, плеврита, эндокардита Либмана—Сакса (поражение клапанов в связи с острым или перенесенным эндокардитом), синдрома Шегрена, синдрома Рейно, артрита (болезненность при пальпации и припухлость двух и более суставов). В конце наблюдения мы учитывали кумулятивную частоту развития клинических проявлений СКВ за 5 лет после установления диагноза.

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 и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

В дебюте заболевания (табл. 1) чаще других встречались следующие проявления: артрит (70,8%), дерматит (65,2%), перикардит (40,4%) и синдром Рейно (40,4%).

Гематологические нарушения в дебюте наблюдались у 40 (44,9%) больных. ЛП была у 19 (21,3%) больных, причем во всех случаях она сочеталась с ЛмП и только в 4 (4,5%) — с НП. ТП диагностирована у 24 больных (26,9%), АГА — у 8 (8,9%). У 13 (14,6%) пациентов наблюдалось сочетание ТП и ЛП, у 3 (3,4%) — ЛП и АГА, у 2 (2,2%) — ТП и АГА и еще у 3 (3,4%) — АГА, ЛП и ТП. В большинстве случаев цитопенические синдромы не были выраженными и не требовали агрессивной иммуносупрессивной терапии. ГК и иммуносупрессивные препараты этим больным, как правило, назначались в связи с другими клиническими проявлениями. Только у двух больных с уровнем тромбо-

цитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ в сочетании с ЛП потребовалась пульс-терапия метилпреднизолоном.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ частоты клинических синдромов у больных с гематологическими изменениями. В группу сравнения вошли 49 больных без гематологических нарушений в дебюте заболевания (табл. 2). Согласно данным этого анализа, у больных с ЛП частота развития васкулита была выше, а частота выявления лимфаденопатии — ниже, чем при отсутствии гематологических изменений. Частота остальных проявлений СКВ при наличии и отсутствии гематологических нарушений не различалась.

У больных с ЛП была повышена частота выявления антител к SSA, кардиолипину и бета-2-гликопротеиду, а у больных с ТП — антител к Ro-52, кардиолипину и бета-2-гликопротеиду (табл. 3). У больных с АГА отмечалось снижение частоты обнаружения антител к Sm.

При обследовании больных через 5 лет наблюдалось увеличение частоты нефрита (39,3%), поражений ЦНС (23,5%), перикардита (12,4%), язв слизистых оболочек (11,3%), васкулита (10,2%), дерматита (10,1%) и эндокардита Либмана–Сакса (7,8%). Частота остальных клинических проявлений в течение 5 лет увеличилась менее чем на 7%. Медиана индекса повреждения SLICC/ACR SDI через 5 лет составила 1,69 [0,96; 2,18] за счет доменов органических изменений органа зрения (0,52 [0,38; 0,71]), почек (0,26 [0,19; 0,30]), нервной системы (0,24 [0,18; 0,29]), сердца (0,19 [0,15; 0,23]), легких (0,05 [0,04; 0,07]), периферических сосудов (0,03 [0,02; 0,04]), костно-мышечной системы (0,16 [0,12; 0,19]), кожи (0,08 [0,06; 0,11]), половой системы (0,07 [0,02; 0,12]), сахарного диабета (0,09 [0,07; 0,13]).

У больных, имевших в дебюте ЛП, через 5 лет отмечалась более высокая частота пневмонита и синдрома Шегрена, а у больных с ТП — васкулита, поражений ЦНС, нефрита и эндокардита Либмана–Сакса (табл. 4). Индекс повреждения SLICC/ACR SDI при наличии в дебюте ТП

Таблица 1 Частота клинических проявлений СКВ в различные периоды болезни, n (%)

Клинические проявления СКВ	При установлении диагноза	Через 5 лет
Дерматит	58 (65,2)	67 (75,3)
Язвы слизистых оболочек	16 (17,9)	26 (29,2)
Васкулит	6 (6,7)	15 (16,9)
Миозит	2 (2,2)	3 (3,4)
Поражение ЦНС	11 (12,4)	32 (35,9)
Нефрит	9 (10,1)	44 (49,4)
Нефротический синдром	3 (3,4)	7 (7,9)
Лимфаденопатия	16 (17,9)	21 (23,6)
Перикардит	36 (40,4)	47 (52,8)
Пневмонит	5 (5,6)	6 (6,7)
Плеврит	9 (10,1)	10 (11,2)
Эндокардит Либмана–Сакса	1 (1,1)	8 (8,9)
Синдром Шегрена	1 (1,1)	5 (5,6)
Артрит	63 (70,8)	79 (90,8)
Синдром Рейно	36 (40,4)	44 (49,4)

был достоверно выше, чем при отсутствии гематологических нарушений (соответственно 2,09 [1,82; 2,21] и 1,12 [0,81; 1,32]; $p < 0,05$), в то время как у больных с ЛП (1,79 [1,48; 2,05]) и (1,53 [1,19; 1,74]) и АГА значения индекса повреждения были сопоставимы с соответствующим показателем в группе сравнения.

Обсуждение

Согласно многим популяционным и эпидемиологическим исследованиям, несмотря на значительную гетерогенность вариантов дебюта заболевания и типов течения, СКВ характеризуется неуклонным прогрессирующим течением с накоплением органических изменений

Таблица 2 Частота клинических проявлений в дебюте СКВ у больных с различными гематологическими нарушениями, n (%)

Клинические проявления СКВ	ЛП (n=19)	ТП (n=24)	АГА (n=8)	Больные без гематологических проявлений (n=49)
Дерматит	11 (57,9)	12 (50,0)	3 (37,5)	33 (67,3)
Язвы слизистых оболочек	3 (15,8)	5 (20,8)	2 (25,0)	11 (22,4)
Васкулит	3 (15,8)*	3 (12,5)	0	3 (6,1)
Миозит	1 (5,3)	0	0	1 (2,0)
Поражение ЦНС	2 (10,5)	4 (16,7)	1 (12,5)	2 (4,1)
Нефрит	1 (5,3)	3 (12,5)	2 (25,0)	5 (10,2)
Нефротический синдром	0	0	1 (12,5)	3 (6,1)
Лимфаденопатия	1 (5,3)*	3 (12,5)	1 (25,0)	12 (24,5)
Перикардит	4 (21,1)	5 (20,8)	2 (25,0)	28 (57,1)
Пневмонит	2 (10,5)	1 (4,2)	1 (12,5)	3 (6,1)
Плеврит	1 (5,3)	2 (8,3)	1 (12,5)	6 (12,2)
Эндокардит Либмана–Сакса	0	1 (4,2)	0	0
Синдром Шегрена	0	0	0	1 (2,0)
Артрит	11 (57,9)	13 (54,2)	4 (50,0)	34 (69,4)
Синдром Рейно	8 (42,1)	15 (62,5)	2 (25,0)	20 (40,8)

Примечание. * — достоверные различия между значением показателя при наличии и отсутствии гематологических нарушений, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3, 4).

Таблица 3 Частота выявления иммунологических изменений в раннем периоде СКВ у больных с различными гематологическими симптомами, n (%)

Виды аутоантител	ЛП (n=19)	ТП (n=24)	АГА (n=8)	Больные без гематологических проявлений (n=49)
Антитела к нативной ДНК	6 (31,6)	9 (37,5)	3 (37,5)	24 (48,9)
Антитела к Sm	2 (10,3)	4 (16,7)	0*	10 (20,4)
Антитела к рибонуклеопротеидам	7 (36,8)	10 (41,6)	2 (25,0)	29 (59,1)
Антитела к SSA	7 (36,8)*	4 (16,7)	2 (25,0)	7 (14,2)
Антитела к SSB	4 (21,1)	1 (4,2)	1 (12,5)	8 (16,3)
Антитела к Ro-52	2 (10,3)	5 (20,8)*	1 (12,5)	2 (4,1)
Антитела к Sm/RNP	2 (10,3)	3 (12,5)	1 (12,5)	5 (10,2)
Антитела к кардиолипину	4 (21,1)*	10 (41,6)*	0	2 (4,1)
Антитела к бета-2-гликопротеиду	3 (15,8)*	7 (29,2)*	0	3 (6,1)

в органах — мишенях аутоиммунного воспалительного процесса [3, 4, 6, 12, 13]. У наших больных на момент установления диагноза СКВ превалировали относительно доброкачественные синдромы. Так, распространенность артрита составила 70,8%, дерматита — 65,2%, перикардита — 40,4%, синдрома Рейно — 40,4%. В то же время отмечалась относительно низкая частота таких потенциально опасных проявлений, как нефрит (10,1%), васкулит (6,7%), цереброваскулит и энцефалит (12,4%), пневмонит (5,6%), эндокардит Либмана–Сакса (1,1%). В течение следующих 5 лет отмечалось увеличение частоты поражения почек (до 49,4%), ЦНС (до 35,9%), клапанного аппарата сердца (до 8,9%) и периферических сосудов (до 16,9%), что обусловило повышение медианы индекса повреждения до 1,69.

Частота развития гематологических проявлений в дебюте СКВ (ЛП — 21,3%, ТП — 26,9%, АГА — 8,9%) в нашем исследовании в целом соответствовала данным других авторов [14–16]. При этом клиническое значение характерных для СКВ гематологических изменений имеет противоречивый характер. С одной стороны, они являются важными диагностическими маркерами СКВ в раннем периоде,

иногда играя критическую роль в установлении диагноза. Гематологические проявления возникают в дебюте заболевания вследствие выработки аутоантител к компонентам мембран форменных элементов крови, костного мозга или клеток-предшественников [9, 17, 18]. С другой стороны, после назначения ГК и иммуносупрессивных препаратов уровень эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у большинства больных возвращается к нормальным значениям, и только в редких случаях цитопенический синдром достигает выраженности, требующей активной терапии. В связи с этим клиническая значимость гематологических синдромов как фактора, влияющего на прогрессирование повреждения органов и систем организма, при длительном течении СКВ не является существенной.

В нашем исследовании были получены данные о возможном прогностическом значении ТП и ЛП. При сопоставлении данных о частоте клинических проявлений у наблюдаемых больных в дебюте заболевания и через 5 лет от установления диагноза было отмечено, что у пациентов с ТП повышена частота развития нефрита, васкулита, поражений ЦНС и клапанного аппарата сердца, что повлекло за собой увеличение индекса повреждения SLICC/ACR

Таблица 4 Частота клинических проявлений через 5 лет после установления диагноза в зависимости от характера гематологических нарушений в дебюте, n (%)

Клинические проявления СКВ	ЛП (n=19)	ТП (n=24)	АГА (n=8)	Больные без гематологических проявлений (n=49)
Дерматит	12 (63,2)	14 (58,3)	3 (37,5)	39 (79,6)
Язвы слизистых оболочек	5 (26,3)	5 (20,8)	1 (12,5)	16 (32,7)
Васкулит	5 (26,3)	11 (45,8)*	1 (12,5)	5 (10,2)
Миозит	1 (5,3)	0	0	2 (4,1)
Поражение ЦНС	7 (36,8)	17 (70,8)*	2 (25,0)	13 (26,5)
Нефрит	8 (42,1)	20 (83,3)*	4 (50,0)	21 (42,9)
Нефротический синдром	1 (5,3)	2 (8,3)	1 (12,5)	5 (10,2)
Лимфаденопатия	3 (15,8)	3 (12,5)*	3 (37,5)	16 (32,7)
Перикардит	7 (36,8)	7 (29,2)*	4 (50,0)	34 (69,4)
Пневмонит	3 (15,8)*	1 (4,2)	1 (12,5)	3 (6,1)
Плеврит	2 (10,5)	2 (8,3)	1 (12,5)	6 (12,2)
Эндокардит Либмана–Сакса	1 (5,3)	5 (20,8)*	0	3 (6,1)
Синдром Шегрена	3 (15,7)*	1 (4,2)	0	1 (2,0)
Артрит	13 (68,4)	15 (62,5)	5 (62,5)	42 (85,7)
Синдром Рейно	9 (47,4)	19 (79,2)	3 (37,5)	23 (46,9)

SDI. Возможно, ТП является частью патогенетического фенотипа СКВ с выработкой антител к компонентам интимы мелких сосудов и развитием в них иммуновоспалительного процесса, проявляющегося поражением почечных клубочков, развитием цереброваскулита, эндокардита и кожного васкулита. Об этом косвенно свидетельствует повышенная частота выявления у больных с ТП в нашем исследовании антифосфолипидных антител и антител к Ro-52, что также было продемонстрировано и в некоторых других работах [19, 20].

У больных с ЛП чаще, чем при отсутствии гематологических нарушений, в дебюте СКВ выявлялись антитела к антигену SSA, что сопровождалось ассоциацией с такими относительно редкими клиническими проявлениями СКВ, как пневмонит и синдром Шегрена. У больных с ЛП за время наблюдения не отмечалось повышения индекса повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:949-56. doi: 10.1177/0961203310366572
3. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2017;4:e000192. doi: 10.1136/lupus-2016000192
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113-24. doi: 10.1097/00005792-199303000-00005
5. Doria A, Zen M, Canova M, et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev*. 2010;10:55-60. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
6. Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, et al. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Sci Med*. 2017;4:e000172. doi: 10.1136/lupus-2016000172
7. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6
8. Petri M, Orbai A-M, Alarcon 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
9. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Hematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000078. doi: 10.1136/lupus-2014000078
10. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-8. doi: 10.1056/NEJMoa051135
11. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
12. Yee Chee-Seng, Farewell V, Isenberg D. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology*. 2009;48:691-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep064
13. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE). *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000060. doi: 10.1136/lupus-2014000060
14. Laurence J, Wong JE, Nachman R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus erythematosus*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. P. 771-806.
15. Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH, et al. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:867-70.
16. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, et al. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:209-17. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01195.x
17. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, et al. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. 1995;89:137-41. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08919.x
18. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009 Oct 8;114(15):3167-72. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368. Epub 2009 Jul 28.
19. Silva LM, Garcia AB, Donadi EA. Increased lymphocyte death by neglect-apoptosis is associated with lymphopenia and autoantibodies in lupus patients presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurol*. 2002;249:1048-54. doi: 10.1007/s00415-002-0781-6
20. Lopez-Soto A, Cervera R, Font J, et al. Isotype distribution and clinical significance of antibodies to cardiolipin, phosphatidic acid, phosphatidylinositol and phosphatidylserine in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:143-9.

Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование)

Гриднева Г.И.¹, Муравьев Ю.В.¹, Демидова Н.В.¹, Аронова Е.С.¹,
Пиванова А.В.¹, Борисова М.А.¹, Глухова С.И.¹, Старкова А.С.¹, Савушкина Н.М.¹,
Красненко С.О.¹, Нурбаева К.С.², Баймеева Н.В.³, Тюрин И.А.⁴, Лиля А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБНУ «Национальный центр психического здоровья», Москва, Россия; ⁴Центр острых отравлений для психически больных ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ⁴120900, Москва, Б. Сухаревская пл., 3, стр. 21

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³National Center for Mental Health, Moscow, Russia; ⁴Acute Poisoning Center for the Mentally Ill, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care., Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ⁴3, B. Sukharevskaya Square, Build. 21, Moscow, 120900

Контакты: Галина Игоревна Гриднева;
gigridneva@mail.ru

Contacts:
Galina Gridneva;
gigridneva@mail.ru

Поступила 14.01.19

Терапевтический контроль уровня полиглутаматов метотрексата (МТПГ) в эритроцитах может быть объективным маркером эффективной дозы метотрексата (МТ), назначаемой при ревматоидном артрите (РА).

Цель исследования — оценить взаимосвязь между уровнем МТПГ в эритроцитах и эффективностью применяемой больными РА дозы МТ.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных РА (44 женщины и 16 мужчин старше 18 лет), соответствовавших критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. и получавших МТ ≥20 мг/нед подкожно в течение ≥12 нед. Больные были разделены на две сопоставимые по возрасту, полу, приему алкоголя, количеству курильщиков, индексу массы тела (ИМТ) группы в зависимости от наличия (группа 1; n=30) либо отсутствия (группа 2; n=30) лечебного эффекта МТ, согласно критериям эффективности терапии EULAR (DAS28). Концентрацию МТПГ (суммарный МТПГ и метаболиты МТПГ_{1, 2, 3, 4, 5}) определяли в эритроцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и обсуждение. Установлено, что уровни суммарного МТПГ и МТПГ_{1, 2, 3, 5} в эритроцитах не различались в группах с разным эффектом МТ, при этом доза МТ была сопоставимой у всех больных. В то же время уровень МТПГ₄ в первой группе был достоверно выше (26,4±6,1 нмоль/л; p=0,023), чем во второй (22,1±6,8 нмоль/л). Оценка ROC-кривой показала, что значения МТПГ₄ <22,5 нмоль/л соответствовали отсутствию лечебного эффекта МТ. Площадь под кривой составила 0,672 (95% доверительный интервал 0,536–0,808; p=0,022). Чувствительность — 77%, специфичность — 53,3%.

Заключение. Для эффективного лечения больных РА необходимо назначение таких доз МТ, чтобы достигнутый уровень МТПГ₄ в эритроцитах был ≥22,5 нмоль/л.

Ключевые слова: метотрексат; полиглутаматы; терапевтический контроль; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ и др. Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):171–174.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EFFICACY OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE ACHIEVED LEVEL OF ITS POLYGLUTAMATES IN ERYTHROCYTES (PILOT STUDY)

Gridneva G.I.¹, Murayev Yu.V.¹, Demidova N.V.¹, Aronova E.S.¹, Pivanova A.V.¹, Borisova M.A.¹, Glukhova S.I.¹, Starkova A.S.¹, Savushkina N.M.¹, Krasnenko S.O.¹, Nurbaeva K.S.², Baimeeva N.V.³, Tyurin I.A.⁴, Lila A.M.¹

Therapeutic control of the methotrexate (MT) polyglutamates (MTPG) level in erythrocytes can be an objective marker of the effective dose of MT prescribed for rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to assess the relationship between the level of MTPG in red blood cells and efficacy of the MT dose used by RA patients.

Subjects and methods. The study included 60 patients with RA (44 women and 16 men over 18 years) who met the criteria of the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 and received MT ≥20 mg/week subcutaneously for ≥12 weeks. The patients were divided into two groups of comparable age, sex, alcohol intake, number of smokers, body mass index (BMI), depending on the presence (group 1; n=30) or absence (group 2; n=30) of the effect of MT, according to the EULAR efficacy criteria (DAS28). The concentration of MTPG (total MTPG and metabolites of MTPG_{1, 2, 3, 4, 5}) was determined in erythrocytes by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection.

Results and discussion. It was found that the levels of total MTPG and MTPG_{1, 2, 3, 5} in erythrocytes did not differ in groups of responders and nonresponders, and the dose of MT was comparable in both groups. At the same time, the level of MTPG₄ in the first group was significantly higher (26.4±6.1 nmol/l; p=0.023) than in the second one (22.1±6.8 nmol/l). Analysis of the ROC curve showed that the values of MTPG₄ <22.5 nmol/l corresponded to the absence of effect of MT. The area under the curve was 0.672 (95% confidence interval 0.536–0.808 (p=0.022), sensitivity 77%, specificity 53.3%.

Conclusion. For effective treatment of patients with RA MT dose should provide MTPG₄ level in red blood cells ≥22.5 nmol/l.

Keywords: methotrexate; polyglutamates; therapeutic control; rheumatoid arthritis.

For reference: Gridneva GI, Murayev YuV, Demidova NV, et al. The relationship between the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis and the achieved level of its polyglutamates in erythrocytes (pilot study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):171–174 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-171-174

Введение

В настоящее время метотрексат (МТ) считается основным базисным противовоспалительным препаратом в терапии ревматоидного артрита (РА). Однако подбор его эффективной дозы при РА вызывает затруднения, поскольку проводится эмпирически и во многом зависит от опыта врача. В определенной степени это связано с тем, что обычные фармакокинетические исследования с анализом концентрации МТ в крови больных имеют ограниченное значение, поскольку препарат в течение 24 ч с момента введения практически полностью исчезает из плазмы, проникая в ядросодержащие клетки с помощью RFC-1 (восстановленного переносчика фолатов) [1–4]. Затем МТ посредством фермента фолил-полиглютамат-синтетазы присоединяет остатки глутаминовой кислоты и образует полиглютаматы метотрексата (МТПГ) [1]. Противовоспалительная активность низких доз МТ обусловлена МТПГ, индуцирующими образование аденозина — эндогенного противовоспалительного медиатора [5–8]. В зависимости от количества присоединенных остатков глутаминовой кислоты выделяют: МТПГ_{1–2} — короткие цепи, МТПГ₃ — длинные цепи, МТПГ_{4–5} — очень длинные цепи [9]. Обычно уровень МТПГ определяют в эритроцитах [10, 11].

Цель исследования — оценить взаимосвязь между уровнем МТПГ в эритроцитах и эффективностью применяемой больными РА дозы МТ.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., старше 18 лет, наблюдавшихся в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение как минимум 6 мес и получавших МТ в постоянной дозе ≥ 20 мг/нед свыше 12 нед. Отбор носил случайный характер. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №23 от 20.09.2018 г.). Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках фундаментальной научной темы №381 (регистрационный номер 0514-2018-0003).

МТПГ (суммарный МТПГ и метаболиты — МТПГ_{1, 2, 3, 4, 5}) определяли в эритроцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, который является наиболее современным и наиболее полно отвечающим поставленной задаче [12].

Для оценки активности РА применяли следующие показатели: число болезненных суставов из 28 (ЧБС), число припухших суставов из

28 (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), уровень С-реактивного белка (СРБ), на основании которых рассчитывался индекс DAS28-СРБ [13]. Эффективность лечения МТ оценивали согласно критериям эффективности терапии EULAR (Δ DAS28-СРБ) [14]. Больные были разделены на две сопоставимые по возрасту, полу, приему алкоголя, числу курящих, индексу массы тела (ИМТ) группы в зависимости от наличия (группа 1; n=30) либо отсутствия (группа 2; n=30) лечебного эффекта МТ. У всех больных функция почек была в пределах нормы (скорость клубочковой фильтрации 80–120 мл/мин). Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что включенные в исследование больные были сопоставимы по возрасту, полу, приему алкоголя, числу курящих, ИМТ, числу АЦЦП-позитивных больных, величине разовой дозы и длительности непрерывного приема МТ. Однако эффективность МТ была выше в группе 1.

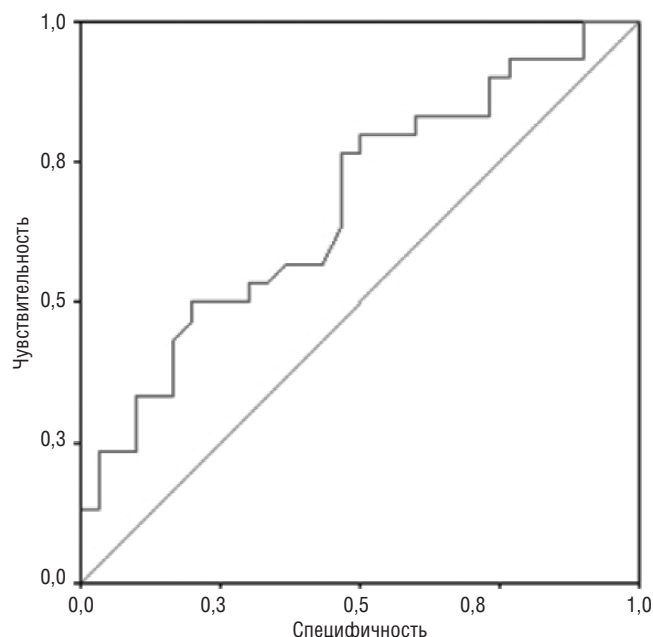
Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	p
Пол, мужчины/женщины, n (%)	20 (67)	24 (80)	0,25
Возраст, годы, M $\pm$ σ	49,0 $\pm$ 14,0	54,8 $\pm$ 11,7	0,108
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	37,0 [17,0; 68,5]	70,0 [50,0; 111,0]	0,005
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ σ	27,5 $\pm$ 6,1	27,2 $\pm$ 5,5	0,918
DAS28-СРБ на момент оценки эффекта, баллы, M $\pm$ σ	2,5 $\pm$ 1,5	5,2 $\pm$ 1,4	0,000
Боль на момент исследования, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [0,0; 20,0]	50,0 [37,0; 70,0]	0,000
АЦЦП-позитивные, n (%)	27 (90)	28 (93)	0,68
Еженедельная доза МТ на момент оценки эффекта, мг/нед, M $\pm$ σ	22,7 $\pm$ 3,4	22,0 $\pm$ 3,9	0,641
Длительность непрерывного приема МТ, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	26,5 [8,0; 65,0]	45,0 [18,0; 67,0]	0,078
Употребление алкоголя, n (%)	5 (17)	2 (7)	0,23
Курение, n (%)	7 (23)	3 (10)	0,17
Получали глюкокортикоиды на момент исследования, n (%)	9 (30)	17 (57)	0,03

Примечание. АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 2 Результаты определения уровня МТПГ (суммарного МТПГ и метаболитов — МТПГ_{1, 2, 3, 4, 5}), нмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]

Метаболит МТ	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	p
МТПГ ₁	3,3 [1,6; 5,5]	2,99 [1,8; 6,7]	0,73
МТПГ ₂	6,7 [4; 8,8]	6,3 [4; 9]	0,94
МТПГ ₃	12 [9,1; 17,7]	15,4 [10; 20]	0,22
МТПГ ₄	28 [22,3; 31,6]	22,5 [18; 27]	0,01
МТПГ ₅	1,5 [1,3; 1,6]	1,46 [1,3; 1,6]	0,84
МТПГ суммарный	50,5 [44; 61]	51,5 [43; 59]	0,98

ROC-анализ уровней МТПГ₄

Результаты определения уровня МТПГ (суммарного МТПГ и метаболитов — МТПГ_{1, 2, 3, 4, 5}) в эритроцитах больных РА представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень МТПГ (МТПГ суммарного и МТПГ_{1, 2, 3, 5}) в эритроцитах был сопоставим у больных обеих групп. В то же время у больных группы 1 определялся статистически значимо больший уровень МТПГ₄. Проведенный ROC-анализ уровней МТПГ₄ показал, что все значения ниже 22,5 нмоль/л (см. рисунок) соответствовали отсутствию лечебного эффекта.

Площадь под кривой составила 0,672 (95% доверительный интервал 0,536–0,808; $p=0,022$). Чувствительность метода — 77%, специфичность — 53,3%. Прогностичность положительного результата — 62%, прогностичность отрицательного результата — 70%.

Обсуждение

Результаты исследований, посвященных прогнозированию эффективности МТ при РА на основании определения уровня МТПГ, немногочисленны и неоднозначны. В одной работе установлено, что увеличение концентрации МТПГ (особенно МТПГ₂ и МТПГ₃) в эритроцитах коррелирует со снижением активности заболевания по DAS28 в течение 9 мес [15]. В другой работе было показано, что уровень достигнутого суммарного МТПГ у отве-

тивших на лечение МТ был выше ($60,7 \pm 18,9$ нмоль/л), чем у не ответивших ($21,5 \pm 10,5$ нмоль/л). Более того, больные, не ответившие на терапию МТ, получали в среднем более высокие дозы препарата, чем те, кто достиг цели терапии [16].

Еще в одном исследовании у больных с меньшим снижением индекса DAS28 наблюдался более низкий уровень МТПГ, несмотря на более высокие дозы МТ. Авторы предположили, что можно прогнозировать эффект терапии МТ через 6 мес, определяя уровень МТПГ₃₋₅ через 3 мес после начала лечения [17]. Была установлена статистически значимая корреляция максимального уровня МТПГ₂ со снижением активности заболевания по индексу DAS28 [18], а также увеличения уровня МТПГ в эритроцитах со снижением индекса DAS28 [19]. Имеются указания, что более высокая концентрация МТПГ является предиктором развития нежелательных реакций у больных РА, но отсутствует связь между уровнем МТПГ и эффективностью препарата [20, 21]. Разнородность вышеизложенных сведений можно частично объяснить разнообразием методик определения уровня метаболитов МТ. Наиболее совершенным в настоящее время является метод определения МТПГ с помощью тандемной хроматомасс-спектрометрии [12].

Результаты нашего исследования показали, что уровень суммарного МТПГ и МТПГ_{1, 2, 3, 5} в эритроцитах не различались в группах с разной эффективностью МТ. При этом доза МТ была сопоставимой у всех больных. В то же время уровень МТПГ₄ в первой группе был достоверно ($p=0,023$) выше ($26,4 \pm 6,1$ нмоль/л), чем во второй ($22,1 \pm 6,8$ нмоль/л). Оценка ROC-кривой показала, что значения МТПГ₄ ниже 22,5 нмоль/л соответствовали отсутствию лечебного эффекта МТ.

Заключение

Концентрация МТПГ в эритроцитах зависит от дозы МТ, которую получает больной, и, согласно нашему исследованию, для получения хорошего и умеренного лечебного эффекта необходимо, чтобы достигнутый уровень МТПГ₄ в эритроцитах был не менее 22,5 нмоль/л

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Goodman S. Measuring methotrexate polyglutamates. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S24-6. Epub 2010 Oct 28.
- Tishler M, Caspi D, Graff E, et al. Synovial and serum levels of methotrexate during methotrexate therapy of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989 Oct;28(5):422-3. doi: 10.1093/rheumatology/28.5.422
- Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeffer T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Mar;30(3):194-210. doi: 10.2165/00003088-199630030-00002
- Westerhof G, Schornagel J, Kathmann I, et al. Carrier- and receptor-mediated transport of folate antagonists targeting folate-dependent enzymes: correlates of molecular-structure and biological activity. *Mol Pharmacol*. 1995 Sep;48(3):459-71.
- Hasko G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Frontiers Immunol*. 2013;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085
- Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar H-J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(3):249-55. doi: 10.1093/rheumatology/kem279
- Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate — how does it really work. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175-8. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5

8. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421–33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
9. Danila MI, Hughes LB, Brown EE, et al. Measurement of erythrocyte methotrexate polyglutamate levels: ready for clinical use in rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):342–7. doi: 10.1007/s11926-010-0120-3
10. Dalrymple J, Stamp L, O'Donnell J. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3299–308. doi: 10.1002/art.24034
11. De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:408–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
12. Fransen J, Welsing PMJ, de Keijzer RMH, van Riel PLCM. Disease Activity Scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;62:151.
13. Miroshnichenko I, Baymeeva N. Simultaneous Determination of Antipsychotic Drugs and Their Active Metabolites by LC-MS-MS and its Application to Therapeutic Drug Monitoring. *J Chromatogr Sci*. 2018 Jul 1;56(6):510–7. doi: 10.1093/chromsci/bmy024
14. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S93–9.
15. De Rotte MCFJ, den Boer E, Calasan B, et al. Personalized medicine of methotrexate therapy. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2012;37:50–3.
16. Angelis-Stoforidis P, Vajda FJ, Christophidis N. Methotrexate polyglutamate levels in circulating erythrocytes and polymorphs correlate with clinical efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):313–20.
17. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095–103. doi: 10.1002/art.22129
18. Hobl EL, Jilma B, Erlacher L, et al. A short-chain methotrexate polyglutamate as outcome parameter in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:156–63.
19. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017;3:e000363 doi: 10.1136/rmdopen-2016-000363
20. Stamp L, O'Donnell J, Chapman P. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2248–56. doi: 10.1002/art.24653
21. Sandhu A, Dhir V, Bhatnagar A, et al. High methotrexate triglutamate level is an independent predictor of adverse effects in asian indian rheumatoid arthritis patients — A preliminary study. *Ther Drug Monit*. 2017 Apr;39(2):157–63. doi: 10.1097/FTD.0000000000000375

Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Белоусова Е.Н.¹, Одинцова А.Х.², Протопопов М.С.^{1,3}, Абдулганиева Д.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ГАОУ «Республиканская клиника больницы» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; ³Charité Universitätsmedizin, Berlin (Университетская клиника Шарите), Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie CBF, Берлин, ФРГ
¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ³30, Hindenburgdamm, Berlin, Germany, 12203

¹Kazan Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie CBF, Berlin, Germany
¹49 Butlerov Str., Kazan, 420012; ²138 Orenburgskij Tract, Kazan, 420064; ³30, Hindenburgdamm, Berlin, Germany, 12203

Контакты: Елена Николаевна Белоусова; vanilla16@mail.ru

Contacts: Elena Belousova; vanilla16@mail.ru

Поступила 23.10.18

Поражение периферических суставов и позвоночника — частое проявление ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) спондилоартрита. Одним из наиболее частых и типичных проявлений аксиального спондилоартрита (аксСпА) является воспалительная боль в спине (ВБС), которая определяется согласно критериям ВБС экспертов Международного общества по изучению спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society — ASAS) 2009 г. Диагноз аксСпА основан на выявлении сочетания типичных изменений в крестцово-подвздошных суставах (наличие сакроилиита по данным МРТ или рентгенографии) с характерной клинической картиной. Однако диагностическая значимость этих критериев и возможность применения у пациентов с ВЗК и хронической болью в спине не изучена.

Материал и методы. В исследование включено 84 пациента с ВЗК и болью в спине. Средний возраст пациентов составил $40,5 \pm 11,92$ года, продолжительность симптомов ВЗК — $8,11 \pm 7,67$ года.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании чувствительность критериев ВБС ASAS составила 76,9%, специфичность — 67,2%, положительная предсказательная ценность — 0,51, отрицательная предсказательная ценность — 0,87. Отношение правдоподобия положительного результата — 2,3, отношение правдоподобия отрицательного результата — 0,3.

Заключение. Основные диагностические характеристики критериев ВБС ASAS (2009) для пациентов с ВЗК оказались сопоставимы с таковыми в популяции пациентов с хронической болью в спине (чувствительность — 79,6% и специфичность — 72,4%).

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; внекишечные проявления; воспалительная боль в спине; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит.

Для ссылки: Белоусова ЕН, Одинцова АХ, Протопопов МС, Абдулганиева ДИ. Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):175–179.

ASAS CRITERIA FOR INFLAMMATORY BACK PAIN: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Belousova E.N.¹, Odintsova A.Kh.², Protopopov M.S.^{1,3}, Abduganieva D.I.¹

Damage of peripheral joints and spine is a frequent manifestation of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases (IBD). One of the most frequent and typical manifestations of axial spondyloarthritis (axSpA) is inflammatory back pain (IBP), which is determined according to the IBP criteria of the International society for the study of spondyloarthritis (The Assessment of SpondyloArthritis international Society — ASAS) 2009. The diagnosis of axSpA is based on the identification of combination of typical changes in the sacroiliac joints (presence of sacroiliitis according to MRI or radiography) with a characteristic clinical picture. However, the diagnostic significance of these criteria and the possibility of use in patients with IBD and chronic back pain have not been studied.

Subjects and methods. The study included 84 patients with IBD and back pain. The mean age of patients was 40.5 ± 11.9 years, the duration of IBD symptoms — 8.11 ± 7.67 years.

Results and discussion. In our study, the sensitivity of the ASAS criteria for IBD was 76.9% and specificity — 67.2%, positive predictive value was 0.51, a negative predictive value — 0.87. The likelihood ratio of a positive result is 2.3, the likelihood ratio of a negative result is 0.3.

Conclusion. The main diagnostic characteristics of ASAS IBD criteria (2009) for patients with IBD were comparable with those in the population of patients with chronic back pain (sensitivity — 79.6% and specificity — 72.4%).

Keywords: inflammatory bowel disease; extra-intestinal manifestations; inflammatory back pain; ankylosing spondylitis; spondyloarthritis.

For reference: Belousova EN, Odintsova OH, Protopopov MS, Abduganieva DI. ASAS criteria for inflammatory back pain: diagnostic significance in patients with inflammatory bowel disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):175–179 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-175-179

Аксиальные (акс) спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний, преимущественно поражающих аксиальный скелет. В их число входит анкилозирующий спондилит (АС), при котором имеются очевидные структурные изменения

в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и позвоночнике, и нерентгенологический аксСпА, при котором такие изменения не выявляются. Помимо аксСпА выделяют также периферический СпА, включая псориатический артрит, реактивный артрит, а также СпА,

ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [1]. ВЗК-ассоциированный СпА — частое внекишечное проявление (ВКП) у пациентов, страдающих как язвенным колитом (ЯК), так и болезнью Крона (БК). Аксиальные и периферические проявления СпА весьма типичны для ВЗК: почти половина пациентов с ВЗК сообщает о наличии хотя бы одного клинического проявления СпА [2], частота СпА у пациентов с ВЗК достигает 10–50% [3–7]. Известна также тесная патогенетическая взаимосвязь между этими состояниями, позволяющая говорить о так называемой оси «кишечник–сустав» [8]. Дебют симптомов ВЗК-ассоциированного СпА может предшествовать кишечным симптомам, активность его может быть не связана с активностью ВЗК [9], а лечение ВЗК, в том числе оперативное, не влияет на активность ВЗК-ассоциированного СпА, а иногда и усугубляет его [10]. У значительной части пациентов с ВЗК (до 20–50%) обнаруживаются рентгенологические признаки сакроилиита [4, 11, 12], при этом лишь малая доля таких больных наблюдается ревматологами [12].

Диагноз ВЗК-ассоциированного СпА, как и СпА в целом, основан на выявлении сочетания типичных изменений в КПС (наличия сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ — или рентгенографии) с типичной клинической картиной [7]. Одно из наиболее частых и типичных проявлений СпА — воспалительная боль в спине (ВБС). Для выявления ВБС предложен ряд критериев, среди которых наиболее часто используются критерии экспертов Международного общества по изучению спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society — ASAS) [13]. Они включают пять клинических признаков (возраст начала до 40 лет, постепенное начало, улучшение после выполнения физических упражнений, отсутствие улучшения в покое, ночная боль с улучшением при пробуждении). Данные критерии были валидированы в когорте пациентов с хронической болью в спине (продолжительностью >3 мес), где их чувствительность и специфичность составили 79,6 и 72,4% соответственно. Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation — ECCO) в первом консенсусе по внекишечным проявлениям ВЗК также рекомендует использовать критерии ВБС ASAS для выявления ВБС [7]. Однако их диагностическая значимость и возможность применения у пациентов с ВЗК и хронической болью в спине не были изучены.

Цель исследования — определение диагностической ценности критериев ВБС ASAS (2009) у пациентов с ВЗК, а также клинических особенностей аксСпА при ВЗК.

Материал и методы

Одномоментное одноцентровое сплошное исследование проводилось на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан в период с 2015 по 2017 г. В него включались пациенты с диагнозом ВЗК (ЯК или БК), установленным в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14, 15], при наличии хронической боли в спине (продолжительность свыше 3 мес) в момент осмотра или в анамнезе.

Все пациенты с ВЗК были опрошены на предмет наличия боли в спине. Были заданы следующие вопросы:

1. Отмечали ли Вы когда-нибудь у себя боли в спине?
2. Есть ли у Вас боли в спине на момент осмотра?

3. Отмечали ли Вы когда-нибудь боли в спине, которые длились более 3 мес?

В исследование были включены пациенты, которые ответили утвердительно на первый или второй вопрос, а также на третий вопрос. Таким образом, у всех пациентов была хроническая боль в спине на момент осмотра или в анамнезе.

Также у всех пациентов, включенных в исследование, для выявления ВБС использовались критерии ASAS [13]. ВБС регистрировалась при наличии хронической боли в спине и как минимум 4 из 5 критериев ASAS. При наличии трех и более признаков ВБС пациентам в рамках стандартного клинического обследования с целью исключения ВЗК-ассоциированного СпА проводились МРТ и рентгенография таза в прямой проекции.

Результаты рентгенографии таза в прямой проекции оценивались независимо ревматологом (М.П.) и штатным рентгенологом стационара; для каждого КПС определялась стадия сакроилиита согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям АС [16]. В случае расхождения стадия определялась консенсусным решением.

МРТ КПС проводилась на томографе ExcelArt Vantage/XGV (Toshiba, Япония) 1,5 Тесла в импульсных последовательностях T1 и STIR в сагиттальной и семикоронарной проекциях (толщина срезов — 3 мм, расстояние между срезами — 0,3 мм). Воспалительные изменения, типичные для СпА, в частности отек костного мозга (остеит), оценивались согласно определению ASAS [17]. Результаты МРТ оценивались независимо ревматологом (М.П.) и штатным специалистом лучевой диагностики лечебного учреждения. В случае расхождения наличие/отсутствие воспалительных изменений на МРТ определялось консенсусным решением.

Диагноз аксСпА выставлялся консилиумом в составе лечащего врача-гастроэнтеролога и ревматолога на основании типичных для СпА жалоб (в частности, ВБС и изменений, выявленных с помощью визуализационных методов исследования — МРТ и рентгенографии). Все пациенты, которым был поставлен диагноз ВЗК-ассоциированного СпА, соответствовали классификационным критериям ASAS для аксСпА. У всех пациентов, имевших сочетание ВБС и изменений по данным визуализационных методов исследования (соответствие определению консенсуса ECCO), был диагностирован СпА [7]. При анализе диагностической значимости критериев ВБС ASAS у пациентов с ВЗК данное определение консенсуса ECCO было принято за «золотой стандарт».

Диагностическая значимость критериев ВБС ASAS рассчитывалась по формулам:

$$\text{Чувствительность (Sn)} = \frac{a}{a+c};$$

$$\text{Специфичность (Sp)} = \frac{d}{b+d},$$

где а — истинно положительные результаты (число пациентов с ВБС, соответствующих критериям аксСпА согласно определению ECCO); b — ложноположительные результаты (число пациентов с ВБС, не соответствующих критериям аксСпА ECCO); c — ложноотрицательные результаты (число пациентов без ВБС, соответствующих критериям

аксСпА ЕССО); d – истинно отрицательные результаты (число пациентов без ВБС, не соответствующих критериям ЕССО).

Прогностическую ценность положительного результата (PPV) рассчитывали по формуле:

$$PPV = \frac{a}{a+b},$$

прогностическую ценность отрицательного результата (NPV) – по формуле:

$$NPV = \frac{d}{c+d}.$$

Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) определяли как:

$$LR+ = \frac{\text{Чувствительность}}{1-\text{Специфичность}},$$

отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-):

$$LR- = \frac{1-\text{Чувствительность}}{\text{Специфичность}}.$$

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы; проведение диссертационного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России от 24.05.2016 г.

Таблица 1 Характеристика пациентов с ВЗК

Параметр	ВЗК (n=84)	ЯК (n=48)	БК (n=36)
Мужской пол, n (%)	43 (51,2)	22 (45,8)	21 (58,3)
Возраст, годы, M±σ	40,5±11,92	42,94±11,92	37,25±11,05
Продолжительность симптомов ВЗК, годы, M±σ	8,11±7,67	7,36±7,42	8,91±7,96
ВКП, n (%)	49 (58,3)	27 (56,3)	22 (61,1)
Артралгии, n (%)	35 (41,7)	21 (43,7)	14 (38,9)
Артрит, n (%)	12 (14,3)	4 (8,3)	8 (22,2)
Поражение глаз, n (%)	7 (8,3)	1 (2,1)	6 (16,7)
Остеопороз, n (%)	8 (9,5)	3 (6,25)	5 (13,9)
Афтозный стоматит, n (%)	7 (8,3)	2 (4,2)	5 (13,9)

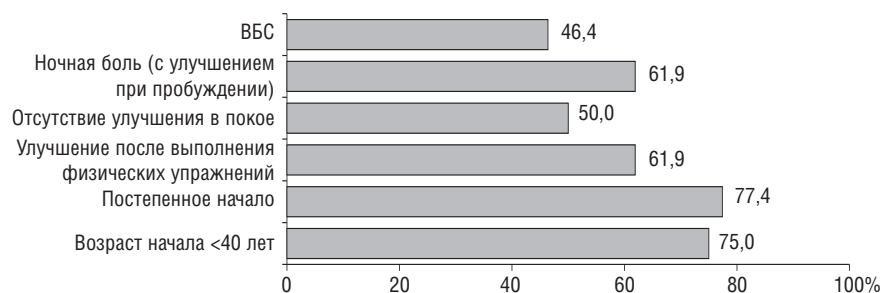


Рис. 1. Частота выявления ВБС и ее отдельных признаков у пациентов с ВЗК, %

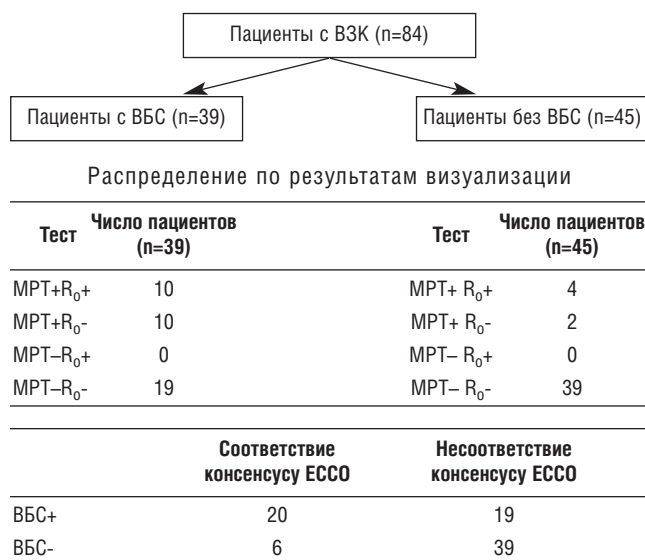


Рис. 2. Алгоритм расчета показателей диагностической значимости критериев ВБС ASAS у пациентов с ВЗК

Результаты

В исследование было включено 84 пациента (мужчин – 43; 51,2%) с ВЗК, в том числе 48 (57,1%) – с ЯК, 36 (42,9%) – с БК, и болью в спине. Средний возраст пациентов составил 40,5±11,92 года, продолжительность симптомов ВЗК – 8,11±7,67 года.

ВКП в ходе заболевания (в анамнезе и/или в момент включения в исследование) отмечались более чем у половины пациентов с ВЗК – 49 из 84 (58,3%). Наиболее частыми ВКП ВЗК были изменения опорно-двигательного аппарата. Артралгии были у 35 (41,7%) пациентов, артрит – у 12 (14,3%), поражение аксиального скелета было ранее диагностировано у 6 (7,1%) больных (табл. 1).

Боли в спине на момент осмотра присутствовали у 41 пациента (48,8%). ВБС согласно критериям ASAS была диагностирована у 39 из них (46,4%). Частота выявления ВБС согласно критериям ASAS, а также отдельных характеристик ВБС представлена на рис. 1.

Для анализа диагностической значимости критериев ВБС ASAS пациенты были разделены на две группы. Первую составили 39 пациентов, соответствующих критериям ВБС ASAS (2009). Во вторую вошли 45 пациентов, не соответствующих этим критериям. Алгоритм расчета показателей диагностической значимости критериев ВБС ASAS у пациентов с ВЗК представлен на рис. 2.

В нашем исследовании чувствительность (Sn) критериев ВБС ASAS составила 76,9%, специфичность (Sp) – 67,2%, положительная предсказательная ценность (PPV) – 0,51, отрицательная предсказательная ценность (NPV) – 0,87. Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) – 2,3, отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-) – 0,3. Диагностическая значимость отдельных компонентов критериев ВБС ASAS представлена в табл. 2.

В ходе обследования диагноз аксСпА был поставлен 26, АС – 13 пациентам.

Таблица 2 Диагностическая значимость критериев ASAS у пациентов с ВЗК

Показатель	ВБС	ASAS1	ASAS2	ASAS3	ASAS4	ASAS5
Чувствительность (Sn), %	76,9	88	84	81	74	88
Специфичность (Sp), %	67,2	31	26	47	60	50
Прогностическая значимость положительного результата (PPV)	0,51	0,37	0,33	0,4	0,45	0,44
Прогностическая значимость отрицательного результата (NPV)	0,87	0,86	0,79	0,84	0,83	0,9
Отношение правдоподобия положительного результата (LR+)	2,3	1,3	1,1	1,5	1,9	1,8
Отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-)	0,3	0,4	0,6	0,4	0,4	0,2

Примечание. ASAS1 – возраст начала <40 лет; ASAS2 – постепенное начало; ASAS3 – улучшение после выполнения физических упражнений; ASAS4 – отсутствие улучшения в покое; ASAS5 – ночная боль (с улучшением при пробуждении).

Обсуждение

В представленной работе впервые оценены валидность и диагностическая ценность критериев ВБС ASAS в группе пациентов с ВЗК и хронической болью в спине; ранее такая оценка не проводилась.

Результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность использования ВБС в качестве одного из основных критериев диагноза ВЗК-ассоциированного СпА у пациентов с ВЗК и болями в спине [7]. Ранее подобные рекомендации были основаны на мнении экспертов. Нам удалось продемонстрировать, что основные диагностические характеристики критериев ВБС ASAS (чувствительность – 76,9%, специфичность – 67,2%) в популяции пациентов с ВЗК и хронической болью в спине существенно не отличаются от таковых (79,6 и 72,4% соответственно), определенных у больных с хронической болью в спине [7]. Соответственно, нет необходимости в адаптации диагностического подхода к определению признаков ВБС у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами без ВЗК.

Более 3/4 (20 из 26) всех диагнозов аксСпА у пациентов с ВЗК было впервые поставлено в ходе исследования. Критерии ВБС ASAS, таким образом, являются действенным скрининговым инструментом. Их использование в качестве «входного критерия» для последующей предметной диагностики, в том числе с применением визуализационных методов исследования (рентгенография, МРТ), значительно увеличивает количество диагностированных случаев.

Данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь, не исключена систематическая ошибка в ходе набора пациентов (selection bias). В исследование включались пациенты, проходящие лечение и наблюдавшиеся в стационаре, что могло повлиять на частоту ВКП в этой группе – у пациентов с более тяжелым течением основного заболевания (которое зачастую обуславливается также и ВКП) шанс попасть в стационар выше, чем у пациента с неактивным ВЗК: сочетание ВКП (в частности, аксиального поражения) с поражением кишки увеличивает частоту госпитализаций и вероятность назначения генно-инженерных биологических препаратов, большинство из которых вводится в стационарных усло-

виях. Таким образом, пациенты с легкими формами ВЗК могли оказаться исключены из исследования. Этим же фактом может объясняться и более высокая частота ВКП в нашей группе по сравнению с опубликованными данными (частота ВКП у пациентов с ВЗК обычно не превышает 50%) [7]. Тем не менее известно, что выраженность ВКП ВЗК зачастую не связана с тяжестью кишечных симптомов. Также необходимо заметить, что число пациентов с ранее выявленными СпА в нашей группе было небольшим, поэтому наличие существенной систематической ошибки в этом отношении можно исключить. Во-вторых, визуализационные методы исследования использовались не у всех пациентов, а лишь при наличии ВБС или высокой вероятности ВБС (как минимум трех критериев из пяти). Обследование всех пациентов с применением визуализационных методов могло бы изменить число и пропорцию ложнонегативных и истинно негативных результатов, но не повлияло бы на число истинно позитивных и ложнопозитивных результатов, так как у всех пациентов, которым визуализация не проводилась, признаков ВБС не было. Поэтому такое обследование могло бы повлиять на показатель специфичности (наиболее вероятно, увеличив его, если придерживаться точки зрения, что большинству пациентов без клинических признаков ВБС, т. е. без клинической картины, не был бы выставлен диагноз аксСпА даже при наличии изменений по данным рентгенографии/МРТ), но не повлияло бы на чувствительность.

Таким образом, критерии ВБС ASAS – это валидный скрининговый инструмент для выявления аксСпА в группе пациентов с ВЗК и хронической болью в спине. Их диагностическая ценность у таких больных сходна с таковой в группе пациентов с хронической болью в спине без ВЗК.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
2. Stolwijk C, Pierik M, Landewe R, et al. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(4):199-205. doi: 10.1155/2013/139702
3. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, et al. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-42.
4. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2860-5.
5. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):20-3. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.006
6. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):663-8. doi: 10.1007/s00296-005-0044-9
7. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijv213
8. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):257-68. doi: 10.1016/j.crohns.2009.11.005
9. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011;4(3):123-31. doi: 10.1007/s12178-011-9085-8
10. Varkas G, Thevissen K, de Brabanter G, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):878-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210233
11. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(6):445-9. doi: 10.1007/s100670070003
12. Chan J, Sari I, Salonen D, et al. Prevalence of sacroiliitis in inflammatory bowel disease using a standardized computed tomography scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):807-10. doi: 10.1002/acr.23323
13. Sieper J, van der Heijde D, 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
14. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Абдулганиева ДИ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(1):48-65 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2015;25(1):48-65 (In Russ.)].
15. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Абдулганиева ДИ и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Москва; 2013. С. 1-23 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, et al. *Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsientov s boleznyu Krona* [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease]. Moscow; 2013. P. 1-23 (In Russ.)].
16. 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(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
17. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1958-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208642

Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Часть I. Материнские исходы

Кошелева Н.М.¹, Матянова Е.В.¹, Федорова Е.В.², Клименченко Н.И.²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Academician V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²4 Academician Oparin Str., Moscow, 117997

Контакты: Надежда Михайловна Кошелева; nadkosheleva@yandex.ru

Contact: Nadezda Kosheleva; nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 14.01.2019

Улучшение диагностики и совершенствование методов лечения ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) способствуют достижению ремиссии заболевания и улучшению качества жизни пациентов. В связи с этим все больше женщин с РА и СКВ решаются на беременность, что обуславливает актуальность изучения особенностей ее течения и исходов при данных заболеваниях.

Цель исследования — оценить материнские исходы беременности у больных РА и СКВ.

Материал и методы. Проспективно прослежено 76 случаев беременности у 72 пациенток: 32 беременности у 29 больных РА и 44 беременности у 43 больных СКВ.

Результаты и обсуждение. 72 из 76 (94,7%) курируемых беременностей завершились родами с рождением жизнеспособного младенца. Имелось три случая потери беременности во II триместре у больных СКВ с сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС) и один случай (3,1%) перинатальной гибели младенцев (мальчик и девочка из монохориальной диамниотической двойни с синдромом обратной артериальной перфузии) у пациентки с серопозитивным РА. По сравнению с общероссийской популяцией, у курируемых пациенток роды чаще происходили преждевременно (в 18,7% случаев у больных РА и в 22,7% при СКВ против 37,5‰ в популяции) и посредством кесарева сечения (КС; в 50% случаев — при РА и в 56,8% — при СКВ против 236,7‰ в популяции). В группе СКВ чаще, чем при РА, КС проводилось по экстренным показаниям (соответственно 47,7 и 25%, относительный риск 1,9 [1; 3,7]; $p=0,04$). КС при первых родах производилось чаще на фоне РА и СКВ, чем до дебюта заболевания ($p<0,001$). У больных РА чаще, чем в популяции, диагностировалась преэклампсия (9,4 % и 15,7 на 1000 родов соответственно); отмечалась обратная корреляция между сроком родоразрешения и активностью болезни по DAS28-СРБ во II ($r=0,5$; $p=0,01$) и III ($r=0,6$; $p=0,0005$) триместрах беременности, и у пациенток с умеренной и высокой активностью РА в III триместре ($n=12$) родоразрешение было раньше, чем в группе ($n=20$) с ремиссией или низкой активностью РА ($p<0,01$). У пациенток с СКВ, родивших детей преждевременно (22,7%), по сравнению с больными СКВ, родившими в срок (70,5%), длительность заболевания ($p=0,02$) и длительность пероральной глюкокортикоидной терапии ($p=0,003$) были больше; доза глюкокортикоидов на момент зачатия и родов не влияла на сроки родоразрешения.

Заключение. Планирование беременности у больных РА и СКВ, динамическое наблюдение в период беременности и своевременная коррекция терапии способствуют неосложненному течению гестации и улучшению материнских исходов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; системная красная волчанка; беременность; материнские исходы беременности.

Для ссылки: Кошелева НМ, Матянова ЕВ, Федорова ЕВ, Клименченко Н.И. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):180–185.

PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. PART I. MATERNAL OUTCOMES

Kosheleva N.M.¹, Matyanova E.V.¹, Fedorova E.V.², Klimenchenko N.I.²

Improved diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) contribute to the remission of the disease and improve the quality of life of patients. In this regard, more and more women with RA and SLE decide to have pregnancy, which makes it actual to study the features of its course and outcomes in these diseases.

Objective: to evaluate maternal pregnancy outcomes in patients with RA and SLE.

Subjects and methods. 76 cases of pregnancy were traced prospectively in 72 patients: 32 pregnancies in 29 patients with RA and 44 pregnancies in 43 patients with SLE.

Results and discussion. 72 of 76 (94.7%) supervised pregnancies ended in childbirth with the birth of a viable baby. There were three cases of pregnancy loss in the second trimester in SLE patients with concomitant antiphospholipid syndrome (AFS) and one case (3.1%) of perinatal infant death (a boy and a girl, monochorionic diamniotic twins with reverse arterial perfusion syndrome) in a patient with seropositive RA. Compared with the all-Russian population, the supervised RA and SLE patients more often had prematurely birth (37.5‰, 18.7% and 22.7%) and caesarean section (CS; in 236.7‰, 50%, and 56.8% respectively). In the SLE group CS was conducted due to the emergency reasons more frequently than in RA, (respectively 47.7% and 25%, relative risk of 1.9 [1; 3.7]; $p=0.04$). CS at the first birth was performed more often during RA and SLE than before the onset of the disease ($p<0.001$). Preeclampsia in patients with RA was diagnosed more often than in the population (9.4% and 15.7 per 1000 births, respectively). There was a reverse correlation between the timing of delivery and disease activity according DAS28-CRP in II ($r=0.5$; $p=0.01$) and III ($r=0.6$; $p=0.0005$) trimesters of pregnancy, and in patients with moderate and high activity of RA in the third trimester ($n=12$) delivery was earlier than in the control group ($n=20$), remission or low activity of RA ($p<0.01$). In patients with SLE who had birth prematurely (22.7%), the

duration of the disease ($p=0.02$) and the duration of oral glucocorticoid therapy ($p=0.003$) were greater compared with SLE patients having term birth (70.5%); the dose of glucocorticoids at the time of conception and delivery did not affect the timing of delivery.

Conclusion. Planning of pregnancy in patients with RA and SLE, monitoring during pregnancy and timely correction of therapy contribute to uncomplicated course of gestation and improve maternal outcomes.

Keywords: rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; pregnancy; maternal pregnancy outcomes.

For reference: Kosheleva NM, Matyanova EV, Fedorova EV, Klimenchenko NI. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):180-185 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-180-185

Развитие ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) у женщин репродуктивного возраста определило давний интерес к изучению различных аспектов многоплановой проблемы беременности при ревматических заболеваниях (РЗ). Со времени первых обзорных публикаций по данной проблеме [1, 2] более чем полувековой период ее изучения и накопленный мировой опыт ведения беременных с РЗ позволили пересмотреть первоначально существовавшее мнение о невозможности и/или нежелательности наступления и вынашивания беременности у данного контингента больных из-за высокого риска материнских осложнений (обострения болезни на фоне гестации и даже смерти беременной) и рождения детей с различными патологиями, связанными как с заболеванием матери, так и с проводимой терапией.

Успехи современной ревматологии в ранней диагностике и совершенствование методов лечения РЗ способствуют достижению ремиссии заболевания и улучшению качества жизни пациентов, дают возможность абсолютному большинству из них спланировать и успешно выносить беременность и родить здорового ребенка [3]. В связи с этим все больше женщин с РА и СКВ решаются на беременность, что обуславливает актуальность изучения особенностей ее течения и исходов при данных заболеваниях и определяет необходимость выделения групп пациентов с повышенным риском материнских и неонатальных осложнений.

Среди факторов, определяющих повышенный риск осложнений, изучаются активность РЗ при зачатии и в период гестации, спектр пораженных внутренних органов, различные гематологические и иммунологические нарушения, включая антифосфолипидные антитела и связанный с ними антифосфолипидный синдром (АФС), проводимую лекарственную терапию и пр. [4–10].

Цель данного исследования — оценить материнские исходы беременности у больных РА и СКВ.

Материал и методы

В основу работы положены результаты проспективного наблюдения 72 пациенток (76 случаев беременности), из которых 29 были с РА (32 случая беременности) и 43 —

с СКВ (44 случая беременности), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Родоразрешение пациенток осуществлялось в ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Группы больных РА и СКВ были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания на момент наступления беременности (табл. 1). Более чем у трети пациенток с РА болезнь дебютировала в возрасте до 16 лет (ювенильный РА), и только пятая часть больных СКВ имели ювенильный дебют болезни.

Среди пациенток с РА преобладали серопозитивные по ревматоидному фактору ($n=18$; 62,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду ($n=17$; 58,6%), со II и III рентгенологическими стадиями по Штейнброкеру ($n=21$; 72,4%), I и II функциональными классами ($n=25$; 86,2%). У 5 (17,2%) больных в анамнезе наблюдались внесуставные проявления заболевания: перикардит ($n=4$), ревматоидные узелки ($n=2$) и полинейропатия ($n=1$). У одной пациентки ранее был верифицирован вторичный амилоидоз внутренних органов, подтвержденный гистологически.

При СКВ доминировал хронический по началу (по классификации В.А. Насоновой 1972 г.) вариант течения заболевания ($n=29$; 67,4%), подострый и острый дебюты СКВ встречались с одинаковой частотой ($n=7$; 16,3%). Волчаночный нефрит в анамнезе имели 15 (34,9%) больных. У 5 (11,6%) пациенток имелся сопутствующий АФС, у 1 (2,3%) — синдром Шегрена. Необратимые изменения систем организма были представлены только заднекапсулярной катарактой, которая имела у 15 (34,1%) пациенток, и индекс повреждения СКВ (SLICC/ACR DI, 1997) у них был низким — 1 балл.

Абсолютное большинство беременных наблюдалось с I–II триместров их гестации (28 случаев беременности с РА и 43 — с СКВ). На момент начала наблюдения среди больных РА преобладала средняя активность болезни ($n=13$; 46,4%). У большинства пациенток с СКВ беременность была планируемой, и активность заболевания оценивалась как низкая ($n=27$; 62,8%), а в 10 случаях (23,3%) констатировалась ремиссия (табл. 2).

Только 5 (15,6%) больных РА и одна пациентка с СКВ (2,3%) в период беременности не получали лекарственную терапию.

Основными препаратами для контроля активности РА при гестации были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ($n=20$; 62,5%) и глюкокортикоиды (ГК): перорально ГК получали 23 пациентки (71,9%) в пересчете на пред-

Таблица 1 Общая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель	РА ($n=29$)	СКВ ($n=43$)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	29 [27; 31] (20–37)	28 [26; 32] (20–39)
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	8 [4; 16] (1–28)	5 [2; 11] (1–21)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [13; 25]	21 [17; 26]
Дебют заболевания до 16 лет включительно, n (%)	11 (38)	9 (20,9)

Таблица 2 Активность РА и СКВ во время беременности

Показатель активности	РА (n=32)		СКВ (n=44)	
	I-II триместр (n=28)	III триместр (n=32)	I-II триместр (n=43)	III триместр (n=41)*
Ремиссия, n (%)	12 (42,9)	15 (46,9)	10 (23,3)	9 (22,0)
Низкая, n (%)	3 (10,7)	5 (15,7)	27 (62,8)	26 (63,4)
Средняя, n (%)	13 (46,4)	10 (31,2)	4 (9,3)	5 (12,2)
Высокая, n (%)	4 (14,3)	2 (6,2)	3 (7,0)	1 (2,4)
DAS28-CPB, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	3,4 [2,2; 4,5] (1,75–7,9)	2,6 [2,1; 3,7] (1,1–5,73)	–	–
SLEPDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	–	–	2 [2; 4] (0–18)	2 [2; 2] (0–20)

Примечание. * – три случая беременности не были доношены до III триместра.

низолон от 2,5 до 15 мг/сут (Me 5 [5; 10] мг/сут), внутрисуставно – 16 (50%) и внутривенно капельно – 6 (18,8%). С целью минимизации неблагоприятного действия на плод и течение родов НПВП отменялись не позднее 30–32-й недели беременности. Базисные противовоспалительные препараты были отменены до зачатия или при установлении факта беременности.

При СКВ во время беременности у 43 (97,8%) больных применялись ГК перорально (2,5–40 мг/сут; Me 10 [5; 15] мг/сут), у 9 (20,5%) – внутривенно капельно. Гидроксихлорохин 200–400 мг/сут назначался 34 больным (77,3%), азатиоприн 50–100 мг/сут – 5 (11,4%).

Обследование пациенток проводилось в каждом триместре беременности и через месяц после родов (по показаниям – чаще) с оценкой активности РЗ и необходимой коррекцией терапии.

На момент включения в исследование первобеременными были 15 (51,7%) больных РА и 17 (39,5%) пациенток с СКВ. Выкидыши на ранних сроках в анамнезе имели 5 (35,7%) из 14 повторнобеременных пациенток с РА и 13 (50%) из 26 повторнобеременных с СКВ, 5 из последних – с сопутствующим АФС. У одной пациентки с РА ранее наблюдались три выкидыша на ранних сроках и одно мертворождение, АФС у нее был исключен.

При оценке исходов беременности преждевременными считались роды на сроке от 22 до 37 полных недель гестации и при массе плода >500 г, перинатальными потерями – внутри- и внеутробная гибель ребенка с 28-й недели беременности до конца 1-й недели после родов.

Для сравнения с популяционными данными были использованы официальные отчетные материалы об исходах беременностей в Российской Федерации за 2012 г. [11], поскольку большая часть родов (n=21; 52,5%) в наблюдаемой группе произошли в 2012 г.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ производился по методу Спирмена. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$ (с коррекцией по Wilcoxon).

Результаты и обсуждение

Большинство курируемых беременностей больных РА и СКВ завершилось срочными родами (в 81,3 и 70,5% случаев соответственно). Медиана срока родоразреше-

ния составила 38,5 [37,5; 40] нед для пациенток с РА и 37 [37; 39] нед – при СКВ (табл. 3), т. е. родоразрешение у пациенток с СКВ происходило несколько раньше, чем при РА.

Все три случая (6,8%) потери беременности (внутриутробная гибель плода во II триместре гестации, соответственно на 20, 24, 25-й неделях) произошли у больных СКВ с низкой активностью и сопутствующим АФС. Один случай (3,1%) перинатальной гибели младенцев (мальчик и девочка из монохориальной диамниотической двойни с синдромом обратной артериальной перфузии) зарегистрирован у пациентки с серопозитивным РА в стадии длительной безмедикаментозной ремиссии.

У больных РА и СКВ чаще, чем в популяции, отмечались преждевременные роды (18,7 и 22,7% и 37,5‰) и КС (50 и 56,8% и 236,7‰ соответственно), что согласуется с данными литературы о повышенной частоте преждевременных родов и родоразрешения путем КС при РА и СКВ [4, 12].

Обращает на себя внимание то, что в группе пациенток с СКВ КС проводилось главным образом по экстренным показаниям (в 47,7% случаев) – в связи с гипоксией плода, которая нередко сочеталась с дородовым излитием околоплодных вод и слабостью родовой деятельности. При РА экстренное КС выполнялось статистически достоверно реже, чем при СКВ (в 25% случаев, относительный риск 1,9; 95% доверительный интервал 1–3,7; $p=0,04$). Поражение тазобедренных суставов (коксит и асептический некроз с нарушением функции сустава, эндопротез) было основным показанием к плановому КС у пациенток с ювенильным РА. У больных СКВ КС выполнялось в связи с наличием рубца на матке после ранее имевших место оперативных родов. В недавно опубликованном исследовании А.М. Eudy и соавт. [13] у больных РА и СКВ была продемонстрирована высокая частота преждевременных родов (14 и 24%) и КС (30 и 48%), а также преэклампсии (7 и 15% соответственно). При этом основными причинами недоношенности при СКВ (70%) были преэклампсия и активность СКВ, а при РА – преждевременный разрыв плодных оболочек с излитием околоплодных вод.

Дородовое излитие околоплодных вод в нашем исследовании было частым осложнением беременности. Оно встречалось у 25% больных РА и 34,1% пациенток с СКВ. По данным литературы, популяционная частота данного осложнения составляет 10 (6–19) % при доношенной беременности и 2% – при недоношенной (в на-

Таблица 3 Материнские исходы беременности у больных РА и СКВ

Показатель	РА (n=32), n (%)	СКВ (n=44), n (%)	Популяционные данные (на 1000 родов)
Роды в срок	26 (81,3)	31 (70,5)	923,5
Преждевременные роды	6 (18,7)	10 (22,7)	37,5
Внутриутробная гибель плода	—	3 (6,8)*	—
Перинатальная гибель плода	1 (3,1)	—	6,76 – мертворождение
КС:			
всего	16 (50)	25 (56,8)	236,7
плановое	8 (25)	4 (9,1)	—
показания для планового КС:			
поражение тазобедренных суставов	4 (12,5)	—	—
протез тазобедренного сустава	1 (3,1)	1 (2,3)	—
рубец на матке	2 (6,3)^	2 (4,5)	—
косое положение плода	1 (3,1)	1 (2,3)	—
экстренное	8 (25)	21 (47,7)	—
показания для экстренного КС:			
слабость родовой деятельности	4 (12,5)	11 (25)	—
гипоксия плода	3 (9,4)	9 (20,5)	—
преэклампсия	1 (3,1)	1 (2,3)	—
Презеклампсия	3 (9,4)	1 (2,3)	15,7
Дородовое излитие околоплодных вод:	8 (25)	14 (34,1)*	—
на сроке беременности			
<37 нед	2 (6,3)	7 (17,05)*	—
≥37 нед	6 (18,7)	7 (17,05)*	—

Примечание. * – все три пациентки с сопутствующим АФС; ^ – оба случая – у двух больных с двумя беременностями, наблюдаемыми в данном исследовании; * – рассчитан на 41 случай родов. КС – кесарево сечение.

шем исследовании – соответственно при РА 18,7 и 6,3%, а при СКВ – 17,05 и 17,05%.

Интересно, что в наблюдаемой группе преэклампсия у беременных с РА (n=3; 9,4%) диагностировалась значительно чаще, чем в популяции (15,7 на 1000 родов) и при СКВ. Среди пациенток с СКВ преэклампсия была диагностирована лишь у одной беременной (2,3%), имевшей к тому же активный волчаночный нефрит. Эти данные не соответствуют доминирующей точке зрения о более частом развитии преэклампсии при СКВ [4, 13], что, вероятно, обусловлено преобладанием планируемой беременности и низкой активностью болезни у большинства исследованных нами больных СКВ и является благоприятным прогностическим фактором для неосложненного течения гестации [14, 15].

Влияние ревматического заболевания на способ родоразрешения

С целью уточнения влияния заболевания на выбор метода родоразрешения была проанализирована частота КС у больных РА и СКВ до и после развития РЗ.

На момент включения в исследование у 11 повторнородящих с РА предшествующие роды были естественными, а из 15 повторнородящих с СКВ двум (13,3%) ранее проводилось КС.

Таблица 4 Родоразрешение путем КС при первых родах до и после дебюта заболевания

Показатель	РА (n=29)		СКВ (n=43)	
	первые роды до дебюта РА	первые роды на фоне РА	первые роды до дебюта СКВ	первые роды на фоне СКВ
Всего, n (%)	7 (24,1)	22 (75,9)	8 (18,6)	35 (81,4)
Из них КС, n (%)	0	16 (72,7)	0	25 (71,4)

При этом первые роды до дебюта заболевания имели 7 (24,1%) больных РА и 8 (18,6%) пациенток с СКВ, и все эти роды проходили через естественные родовые пути. Таким образом, частота КС при первых родах до дебюта заболевания была достоверно меньше ($p<0,001$), чем при первых родах на фоне имеющегося РЗ (табл. 4). Это согласуется с данными J.Alvarez-Nemegyei и соавт. [16] о повышении частоты КС после дебюта РА. Однако в выборе метода родоразрешения играет роль также возраст первородящих, а первые роды после дебюта РА и СКВ происходили в более зрелом возрасте, чем до дебюта этих заболеваний.

Влияние активности ревматоидного артрита и системной красной волчанки на материнские исходы беременности

Известно, что любое хроническое заболевание у беременной является неблагоприятным фоном для развития и исхода гестации. Многочисленными исследованиями было доказано, что у беременных с РА и СКВ основная причина осложненного течения гестации и ее неблагоприятного исхода – наличие активности заболевания при зачатии и в течение развития беременности, причем риск этих осложнений бывает выше при СКВ.

В данном исследовании, как было указано выше, планируемая беременность (на фоне ремиссии и низкой активности болезни при зачатии) была у 84,1% больных СКВ и 46,9% пациенток с РА. На фоне беременности обострение РЗ, потребовавшее коррекции терапии, было отмечено в 34,1% случаев при СКВ (преимущественно – «слабое» обострение)

Таблица 5 Исходы беременности в зависимости от активности РА в III триместре

Показатель	Активность РА в III триместре беременности		p
	ремиссия и низкая активность (n=20)	умеренная и высокая активность (n=12)	
Сроки родоразрешения, нед, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39 [38; 40]	38 [34,5; 38]	0,002
Преждевременные роды, n (%)	—	7 (58,3)	0,0006
КС, n (%)	9 (45)	7 (58,3)	НД
Дородовое излитие околоплодных вод, n (%)	7 (35)	1 (8,3)	НД
DAS28-СРБ в I триместре беременности, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [2,1; 4]	4,7 [2,2; 6,25]	0,03
Δ DAS28-СРБ (I–III триместры), Ме [25-й; 75-й перцентили]	-0,87 [-1,44; -0,17]	-0,28 [-1,2; 1,1]	НД
ГК <i>per os</i> :			
принимали ГК, n (%)	14 (70)	8 (66,7)	НД
доза ГК, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,25 [5; 10]	10,6 [7,5; 15]	0,01

Примечание. НД — не достоверно.

и в 10,7% при РА [17]. Очевидно, что особенности сравниваемых групп могли повлиять на полученные результаты материнских исходов.

Так, при оценке влияния активности РА на исходы беременности выявлена обратная корреляция между сроком родоразрешения и активностью болезни по DAS28-СРБ во II ($r=0,5$; $p=0,01$) и III ($r=0,6$; $p=0,0005$) триместрах беременности. В группе больных, имевших в III триместре ремиссию или низкую активность РА (DAS28-СРБ $\leq 3,2$ балла, $n=20$), значение DAS28-СРБ с I триместра беременности было достоверно ниже ($p=0,03$), чем среди больных с умеренной или высокой активностью РА (DAS28-СРБ $> 3,2$ балла, $n=12$) при зачатии. Обе группы оказались сопоставимыми по возрасту, длительности и стадии заболевания, дозе ГК на момент зачатия. Динамика активности (Δ DAS28-СРБ) статистически достоверно не различалась, но доза ГК к моменту родов во 2-й группе была выше ($p=0,01$). При этом в группе с умеренной и высокой активностью РА в III триместре сроки родоразрешения были меньше ($p=0,002$) и все случаи преждевременных родов зарегистрированы именно в этой группе ($p=0,0006$; табл. 5). Аналогичные данные были получены Y.A. de Man и соавт. [6].

Уменьшению срока родоразрешения способствовала, вероятно, и соответствующая активности большая пероральная доза ГК ($p=0,01$), в то время как терапия НПВП и внутрисуставное введение ГК такой связи не продемонстрировали.

Дородовое излитие околоплодных вод чаще имело место среди больных РА с ремиссией и низкой активностью болезни в III триместре, чем при умеренной и высокой активности (в 35 и 8,3% случаев соответственно), однако эти различия оказались недостоверными.

В данном исследовании не было подтверждено существующее мнение об отрицательном влиянии активности СКВ и проводимой терапии на исход гестации [18]. Это может быть связано с планированием беремен-

ности у абсолютного большинства обследованных пациенток и тщательным терапевтическим и акушерским мониторингом их состояния, способствующими сохранению низкой активности болезни в течение всей беременности и повлиявшими на исход гестации. При этом у пациенток с СКВ, родивших детей преждевременно ($n=10$; 22,7%), по сравнению с больными СКВ, родившими в срок ($n=31$; 70,5%), длительность заболевания ($p=0,02$) и длительность пероральной ГК-терапии ($p=0,003$) были больше.

Заключение

Планирование беременности у больных РА и СКВ, динамическое наблюдение в период беременности и своевременная коррекция терапии способствуют неосложненному течению гестации и улучшению материнских исходов.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №353 («Ревматические заболевания и беременность»), утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 21.02.2012 г.

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 и статью.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Глухову С.И. за помощь в статистической обработке материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrit. *Mayo Clin Proc.* 1935;13:161-7.
2. Merrill JA. A disseminated lupus erythematosus during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Obst Gynecol.* 1955;6:637-43. doi: 10.1097/00006250-195512000-00013
3. Cervera R, Front J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev.* 2002;1:354-9. doi: 10.1016/S1568-9972(02)00082-4
4. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus.* 2017;26:563-71. doi: 10.1177/0961203316686704
5. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:345727. doi: 10.1155/2011/345727
6. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196-206. doi: 10.1002/art.24914
7. Rom AL, Wu CS, Olsen J, et al. Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis. A nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:3265-73. doi: 10.1002/art.38874
8. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18:342-7. doi: 10.1177/0961203308097575
9. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:397-414. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.011
10. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:430-8. doi: 10.1002/pds.4410. Epub 2018 Feb 28.
11. Александрова ГА, Сон ИМ, Леонов СА и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва; 2013. С. 104-38. Доступно по ссылке: www.mednet.ru/ru/statistika [Aleksandrova GA, Son IM, Leonov SA, et al. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i reben-*ka, *deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii* [The main indicators of maternal and child health, the activities of the service of the protection of children and obstetric aid in the Russian Federation]. Moscow; 2013. P. 104-38. Available from: www.mednet.ru/ru/statistika (In Russ.)].
12. Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, et al. High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *Am J Perinatol.* 2014;31:9-14. doi: 10.1055/s-0033-1333666
13. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, et al. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:351-6. doi: 10.1177/0961203317720525. Epub 2017 Jul 12.
14. Hwang JK, Park HK, Sung YK, et al. Maternal outcomes and follow-up of preterm and term neonates born to mothers with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:7-13. doi: 10.1080/14767058.2016.1205027
15. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:37-53. doi: 10.2147/OARRR.S87828
16. Alvarez-Nemegyei J, Cervantes-Diaz MT, Avila-Zapata F, Marin-Ordóñez J. Pregnancy outcomes before and after the onset of rheumatoid arthritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49:599-604.
17. Матянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):266-73 [Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN. Impact of pregnancy on the activity of rheumatoid arthritis and its therapy according to prospective follow-up data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):266-73 (In Russ.)].doi: 10.14412/1995-4484-2015-266-273
18. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:899-907. doi: 10.1002/art.21663

Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты CoРСAr

Эрдес Ш., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В., Дубинина 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:
Шандор Эрде; 123456_57@mail.ru

Contact:
Shandor Erdes; 123456_57@mail.ru

Поступила 14.01.19

Эволюция аксиального спондилоартрита (аксСпА), переход нерентгенологической стадии в рентгенопозитивную, когда можно поставить диагноз анкилозирующего спондилита (АС), волнует многих исследователей. Для выяснения этого вопроса в настоящее время идет активный поиск предикторов прогрессирования данного заболевания, проводятся специальные когортные исследования.

Целью настоящей работы является анализ двухлетней динамики выявленных при магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков воспаления крестцово-подвздошных суставов (КПС) и активности болезни у больных аксСпА, входящих в московскую когорту CoРСAr (Когорта Раннего СпондилоАртритита) и роли этих показателей в прогрессировании сакроилиита.

Материал и методы. В исследование были включены 68 пациентов когорты CoРСAr, наблюдавшиеся в течение двух лет. Всем пациентам в момент включения в когорту и затем ежегодно проводили рентгенографию таза и МРТ КПС. В момент включения в когорту нерентгенологический аксСпА имелся у 28 больных, а АС — у 40. Активность болезни определяли по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ. Прогрессирование сакроилиита оценивали по суммарному счету рентгенологического сакроилиита.

Результаты и обсуждение. Возраст пациентов в момент включения в когорту составил в среднем $28,5 \pm 5,8$ года при средней длительности болезни $24,1 \pm 15,4$ мес, доля мужчин составляла 51,5%, позитивными по HLA-B27 были 92,6% больных. За два года 39% больных с нерентгенологическим аксСпА перешли в группу АС. Прогрессирование сакроилиита за 24 мес наблюдалось у 40% больных. Активность заболевания мало влияла на прогрессирование сакроилиита.

Заключение. За два года увеличение рентгенологической стадии сакроилиита в когорте CoРСAr наблюдалась практически у 40% больных аксСпА, причем данное прогрессирование было в первую очередь связано с очагами остеоита по данным МРТ и мало коррелировало с активностью заболевания.

Ключевые слова: когорта CoРСAr; аксиальный спондилоартрит; сакроилиит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит.

Для ссылки: Эрде Ш., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В., Дубинина Т.В. Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты CoРСAr. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):186-190.

DISEASE ACTIVITY AND TWO-YEAR SACROILIAC JOINT CHANGES ACCORDING TO INSTRUMENTAL STUDY FINDINGS IN A CORSAR COHORT OF PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS Erdes Sh., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V., Dubinina T.V.

The evolution of axial spondyloarthritis (axSpA) and the transition of its nonradiographic to radiographic stage, when ankylosing spondylitis (AS) can be diagnosed, concern many researchers. To clarify this issue, an active search for predictors of the progression of this disease is underway; special cohort studies are being conducted.

Objective: to analyze two-year changes in the magnetic resonance imaging (MRI) signs of sacroiliac joint (SIJ) inflammation and disease activity in patients with axSpA who form a Moscow CoRSAr cohort (a Cohort of early SpondylArthritis) and the role of these indicators in the progression of sacroiliitis.

Subjects and methods. The investigation enrolled 68 CoRSAr cohort patients followed up for two years. All the patients underwent pelvic radiography and SIJ MRI at inclusion in the cohort and then every year. At inclusion in the cohort, nonradiographic axSpA was present in 28 patients, and AS was in 40. Disease activity was determined by BASDAI and ASDAS-CRP. The progression of sacroiliitis was assessed by the total scores of radiographic sacroiliitis.

Results and discussion. The patients' age at inclusion in the cohort averaged 28.5 ± 5.8 years, with a mean disease duration of 24.1 ± 15.4 months and a male proportion of 51.5%; the HLA-B27-positive patients were 92.6%. At two years, 39% of the patients with nonradiographic axSpA went to the AS group. 24-month sacroiliitis progression was observed in 40% of the patients. Disease activity had little impact on the progression of sacroiliitis.

Conclusion. Over two years, almost 40% of patients with axSpA showed an increase in the radiographic stage of sacroiliitis in the CoRSAr cohort; this progression was primarily associated with the foci of osteitis according to MRI and correlated little with the activity of the disease.

Keywords: CoRSAr cohort; axial spondyloarthritis; sacroiliitis; ankylosing spondylitis; nonradiographic axial spondyloarthritis.

For reference: Erdes Sh, Rumyantseva DG, Smirnov AV, Dubinina TV. Disease activity and two-year sacroiliac joint changes according to instrumental study findings in a CoRSAr cohort of patients with early axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):186-190 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-186-190

Основным выявляемым инструментально-графически признаком, который используется повсеместно, обязателен для диагностики анкилозирующего спондилита (АС) и входит в критерии диагностики аксиальных спондилоартритов (аксСпА), является сакроилиит (СИ). При этом рентгенографический метод и магнитно-резонансная томография (МРТ) ориентированы на выявление разных патологических процессов, порой протекающих последовательно в крестцово-подвздошных суставах (КПС). Так, при рентгенографической диагностике СИ мы ориентируемся на выявление изменений в кальцинированной костной ткани, таких как процессы пролиферации (остеосклероз, сужение щелей, анкилоз) или деструкции (эрозирование — расширение суставных щелей) [1]. В то же время при МРТ диагностика СИ в настоящее время строится на выявлении очагов острого воспаления в околосуставной костной ткани в специальных режимах с подавлением сигнала от жировой ткани [2], а признаки хронического воспаления, проявляющиеся жировой дегенерацией костной ткани, остеосклерозом, эрозиями, анкилозами и бэкфиллом (backfill), пока в диагностике не используются.

МРТ КПС и позвоночника у пациентов со СпА внесла большой вклад в понимание эволюции заболевания, ранней диагностики и используется в качестве объективного критерия оценки эффективности при клинических испытаниях. С внедрением этого метода появилась возможность диагностировать деструктивные изменения костной ткани, которые не выявлялись рентгенологическим методом: воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия) [3]. В последние годы были проведены исследования, посвященные изучению роли МРТ в ранней диагностике аксСпА, которые показали, что можно выявить ранние признаки воспаления за 3–7 лет до обнаружения достоверных рентгенологических изменений КПС [4].

Однако следует отметить, что еще окончательно не ясна взаимосвязь между воспалением костной ткани и прогрессированием ее структурных повреждений при аксСпА, не известны временные интервалы, факторы и причины перехода одного состояния в другое.

В настоящее время много сторонников имеет теория, согласно которой существует определенная последовательность патологических процессов, определяющих эволюцию аксСпА. Изначально возникает воспаление в костной ткани, выявляемое методом МРТ, — активный СИ/спондилит, — которое в свою очередь приводит к эрозированию (повреждению) костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения начинается процесс заживления дефекта, формируется остеосклероз и, в дальнейшем, новая костная ткань, характеризующаяся повышенной гиперпролиферацией, что постепенно приводит к анкилозированию КПС и/или росту синдесмофитов/энтезофитов [5, 6].

При этом проведенные ранее работы анализировали в основном признаки активного СИ, выявляемого с помощью МРТ. С другой стороны, по результатам исследования W. P. Maksymowych и соавт. [7, 8] стало ясно, что предиктором анкилозирования КПС при АС является жировая перестройка костной ткани (стерификация костного мозга после повреждения воспалением), т. е. хронический СИ по данным МРТ [7], который также является фактором

риска прогрессирования структурных изменений в виде роста синдесмофитов и в других отделах позвоночника [8]. В то же время данные 2- и 5-летнего наблюдения за французской когортой «недавно начавшегося аксСпА» (recent onset axial spondyloarthritis — DESIR-cohort) показали, что рентгенологический СИ прогрессирует в основном у лиц, имевших острые, а не хронические очаги воспаления на МРТ [9, 10].

Другим важным фактором прогрессирования аксСпА является высокая активность болезни [11, 12]. Уже много лет назад было показано, что как высокие значения острофазовых показателей, так и повышение индексов, отражающих воспаление при АС и раннем аксСпА, ассоциируются со значительным ускорением роста синдесмофитов, т. е. с прогрессированием болезни.

Целью настоящей работы является анализ двухлетней динамики МРТ-признаков воспаления КПС и активности болезни у больных аксСпА, входящих в московскую когорту КоРСАР (Когорта Раннего СпондилоАртрита), и роли этих показателей в прогрессировании СИ.

Материал и методы

Исследование проводилось на описанной ранее группе пациентов из когорты КоРСАР [13], которые наблюдались 24 мес и более и которым было проведено рентгенологическое исследование и МРТ во время визита включения и ежегодно в динамике, в том числе через 2 года от начала исследования. Клиническая характеристика группы, в которую было включено 68 пациентов, и методы их обследования были описаны нами ранее [14].

Исследование включено в план фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой под номером 0514-2016-0022 и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Как было отмечено выше, в настоящий анализ вошли 68 больных с недавно начавшимся аксСпА, средний возраст которых в момент включения в когорту составил $28,5 \pm 5,8$ года, при средней длительности болезни $24,1 \pm 15,4$ мес. Пациенты по полу распределялись практически поровну: доля мужчин составляла 51,5%, женщин — 48,5%. Позитивными по HLA-B27 были 92,6% больных.

Обзорная рентгенография костей таза и ее оценка проводились согласно рекомендациям, описанным нами ранее [1]. Рентгенограммы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии СИ снимки пересматривались и выносилось согласованное решение. Прогрессирование СИ за период наблюдения оценивали по методике, описанной ранее [15].

Для оценки прогрессирования болезни нами использовалась суммарная балльная оценка рентгенологической стадии СИ (суммарная стадия рентгенологического СИ — ссрСИ), которая рассчитывалась у каждого пациента путем определения суммы стадий СИ в левом и правом КПС [14]. За прогрессирование СИ принималось увеличение ссрСИ на 1 и более за 2 года наблюдения.

МРТ КПС проводилось в полукоронарной проекции на низкопольном аппарате Signa Ovation (General Electric, США) 0,35 Тесла, матрица 288×192 в режимах T1 и STIR. Оценка МРТ-изображений проводилась согласно рекомендациям, описанным ранее [2]. Активные вос-

Таблица 1 Динамика основных клинических показателей у больных с ранним аксСпА за 2 года (n=68)

Клинические параметры	Исходно	Через 2 года	p
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,0; 24,0]	6,0 [4,0; 15,0]	<0,04
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,2; 21,3]	2,07 [0,75; 8,3]	<0,001
ASDAS-СРБ, баллы, М±σ	2,4±1,1	1,7±1,0	<0,001
BASDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,75; 5,05]	2,1 [1,05; 3,1]	<0,001
BASDAI >4, n (%)	30 (44,1)	12 (17,6)	<0,001
ASDAS-СРБ ≥2,1, n (%)	41 (60,2)	23 (33,8)	<0,001
ASDAS-СРБ <1,3, n (%)	11 (16,1)	28 (41,1)	<0,001
Частичная ремиссия ASAS, n (%)	18 (26,4)	30 (44,1)	<0,03
Число пациентов с периферическим артритом, n (%)	19 (27,9)	4 (5,8)	<0,001
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]	<0,003
MASES, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 0]	<0,03
BASFI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,3; 2,5]	0,35 [0; 1,2]	<0,001

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

палительные изменения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR), а хронические ВИ – в T1, с толщиной срезов 4 мм. В настоящем исследовании из признаков хронического поражения КПС анализировали только жировую дегенерацию костного мозга, выявляемую в режиме T1.

МРТ-срезы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии СИ снимки пересматривались и выносилось согласованное решение.

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 (Ме), минимальное и максимальное значения, а также межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерий Манна–Уитни при ненормальном распределении. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовался χ^2 .

Результаты

Динамика клинической картины 68 больных аксСпА, которые наблюдались 2 года и более, представлена в табл. 1. Можно заметить, что за 2 года практически все показатели активности болезни и функционального состояния значительно улучшились.

У 28 (41,1%) из 68 больных на момент включения в исследование диагностирован нерентгенологический аксСпА, а у остальных – АС. В течение 2 лет у 11 (39,3%) из 28 пациентов с нерентгенологическим аксСпА развился определенный СИ по модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), т. е. у них сформировалась картина развернутого АС. В то же время у 28 (41,1%) из 68 больных имелось нарастание ссрСИ хотя бы на 1.

Прогрессирование СИ в течение 2 лет практически не зависело от исходного уровня СРБ и ASDAS-СРБ (табл. 2).

Только 10 из 68 (14,7%) пациентов при включении в исследование не имели МРТ-признаков острого или хронического воспаления в КПС (табл. 3). Через 2 года у 6 пациентов МРТ-картина осталась без изменений, в то время как у четверых появились хронические очаги воспаления. Следует отметить, что прогрессирование рентгенологического СИ отмечено у трех пациентов, у которых в конце динамического наблюдения на МРТ выявлялась жировая дегенерация костного мозга (хроническое воспаление).

У 15 (22,0%) больных в начале исследования в КПС при МРТ выявлялись ООВ. Через 2 года у двух из них МРТ-картина поражения КПС практически не изменилась (остались очаги остейта), у шести очаги трансформировались в хронические, еще у пяти они стали комбинированными, т. е. одновременно наблюдались признаки и острого, и хронического воспаления. Особо интересны в этой подгруппе два случая, в которых через 2 года изменений на МРТ выявить не удалось, т. е. очаги острого воспаления разрешились без их хронизации. Из этих больных один принимал только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в режиме «по требованию» и постоянно имел минимальную активность заболевания, а второй – получал сочетание НПВП с ингибитором фактора некроза опухоли α (ФНО α) этанерцептом. Следует также отметить, что у 11 (73,3%) из 15 пациентов, которые по данным МРТ исходно имели ООВ в КПС, через 2 года наблюдалось прогрессирование рентгенологического СИ.

Таблица 2 Взаимосвязь показателей активности во время исходного визита с последующим прогрессированием рентгенологического СИ

Показатель активности	Рентгенологическое прогрессирование	
	нет (n=27)	есть (n=41)
СРБ, n (%):		
<5 мг/мл	13 (48,1)	20 (48,7)
≥5 мг/мл	14 (51,9)	21 (51,3)
ASDAS-СРБ, n (%):		
<1,3	3 (11,1)	8 (19,5)
1,3–2,1	5 (18,5)	10 (24,3)
>2,1	19 (70,4)	23 (56,2)

Таблица 3 Динамика МРТ-признаков воспаления и рентгенологических изменений КПС у больных аксСпА (n=68), n (%)

Показатель	МРТ					Рентгенография
	при включении (n=68)	нет изменений	через 2 года			прогрессирование СИ (Δ суммарной стадии СИ через 2 года ≥1)
			ООВ	ОХВ	ООВ + ОХВ	
Нет изменений	10 (14,7)	6 (60)	0	4 (40)	0	3 (30)
ООВ	15 (22,0)	2 (13,3)	2 (13,3)	6 (40)	5 (33,4)	11 (73,3)
ОХВ	19 (28,0)	0	0	18 (94,8)	1 (5,2)	10 (52,6)
ООВ + ОХВ	24 (35,3)	0	1 (4,1)	15 (62,5)	8 (33,4)	7 (30)

Примечание. ООВ – очаги острого воспаления, ОХВ – очаги хронического воспаления

У 19 (28,0%) из 68 больных при МРТ в момент включения в исследование выявлены ОХВ. Через 2 года у одного из них появились еще и ООВ, а у остальных МРТ-картина осталась прежней. В этой группе прогрессирование СИ по данным рентгенографии имело у 10 (52,6%) больных.

Первоначально комбинацию ООВ и ОХВ в КПС имели 24 (35,3%) больных. Через 2 года у 1/3 из них МРТ-картина не изменилась, а практически у 2/3 выявлялись только ОХВ. Рентгенологическое прогрессирование СИ в этой подгруппе наблюдалось у 7 (30%) больных.

Обсуждение

Среди наблюдавшихся нами 68 больных нерентгенологический аксСпА в начале периода наблюдения имелся у 28. За 2 года у 11 (39%) из них сформировались рентгенологические признаки достоверного СИ и они стали удовлетворять модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, т. е. у них развился СИ 2-й стадии с двух сторон или 3-й стадии хотя бы с одной стороны. Такая высокая частота перехода нерентгенологического аксСпА в АС описана впервые. По результатам других когортных исследований она составляет 5–6% [9, 16]. С чем связано такое большое расхождение, пока не ясно. Возможно, сыграл свою роль строгий отбор пациентов, которых включали в когорту КоРСАп. При включении больных в нашу когорту диагностику воспалительной боли проводили ревматологи, в то время как в других исследованиях клинический набор осуществляли врачи общей практики. Примерно такие же большие расхождения наблюдались и в исследовании RADAR, направленном на выработку стратегии раннего выявления АС [17], в котором участвовали специалисты из 16 стран. Оказалось, что среди пациентов с воспалительной болью в спине, которых выявили наши специалисты, частота АС была в разы выше, чем среди пациентов из европейских стран.

В настоящее время выделен ряд факторов, которые повышают вероятность прогрессирования аксСпА. Среди них ведущее место занимает активность заболевания. Однако в нашем исследовании этот факт не получил под-

тверждения, хотя имелась определенная тенденция к нарастанию прогрессирования при увеличении индекса ASDAS.

То, что МРТ-изменения в виде хронических и острых очагов воспаления в КПС при аксСпА предшествуют рентгенографически выявляемым признакам СИ, — хорошо известный факт. И, как уже выше упоминалось, считается, что хронические (жировая дегенерация костного мозга) или комбинированные очаги (жировая дегенерация костного мозга + остейт) в первую очередь ответственны за прогрессирование костной пролиферации у больных аксСпА. В то же время наши данные и последние когортные исследования показали, что прогрессирование СИ чаще наблюдается среди пациентов, изначально имевших ООВ, а не ОХВ [9, 10]. Возможно, предложенная R. Chiowchanwisawakit и соавт. [18] схема эволюции относится к процессам, происходящим в подвижных отделах позвоночника, в то время как в КПС процессы нарастания остеопролиферации протекают несколько иначе и не всегда проходят стадию хронизации воспаления в костной ткани.

Таким образом, результаты наблюдения за когортой КоРСАп, в которую были включены пациенты с длительностью воспалительной боли в спине около 2 лет, показали, что за 2 года прогрессирование рентгенологической стадии СИ наблюдается практически у 40% больных аксСпА, причем данное прогрессирование было в первую очередь связано с очагами остейта по данным МРТ и слабо коррелировало с активностью заболевания.

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

- Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175–81 [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
- 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 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
3. 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
 4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535-43. doi: 10.1136/ard.2003.011247
 5. 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
 6. 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
 7. 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 Res Ther*. 2014;66:2958-67. doi: 10.1002/art.38792
 8. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000399. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000399
 9. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(8):1904-13. doi: 10.1002/art.39666
 10. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1823-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596
 11. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1388-98. doi: 10.1002/art.33465
 12. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178
 13. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-x-ray axial spondylitis: two stages of the same disease? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):33-7 (In Russ.)].
 14. Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-5 [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465
 15. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-50 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):346-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-346-350
 16. Dougados M, Maksymowych WP, Landewe RBM, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:221-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212008
 17. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1621-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201777
 18. Chiowchanwisawakit R, Lambert RGW, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal Fat Lesions at Vertebral Corners on Magnetic Resonance Imaging Predict the Development of New Syndesmophytes in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2215-25. doi: 10.1002/art.30393

Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Попкова Т.В., Никишина Н.Ю., Меснянкина А.А.

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

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

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Contacts: Elena Aseeva; eaasseeva@mail.ru

Поступила 25.02.19



Асеева Е.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Соловьев С.К. – профессор, зав. лабораторией интенсивных методов лечения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



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



Никишина Н.Ю. – научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Меснянкина А.А. – младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Общие сведения о системной красной волчанке (СКВ).
2. Классификация, определение активности, течение СКВ.
3. Клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования.
4. Современные принципы терапии.
5. Мониторинг пациентов с СКВ.

Представлены рекомендации по ведению пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике с учетом характера течения, активности, повреждений, с использованием валидированных индексов. Дана характеристика терапевтических схем, рассмотрены особенности мониторинга пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; активность; течение; терапия; мониторинг.

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):191-196.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN REAL CLINICAL PRACTICE

Aseeva E.A., Soloviev S.K., Popkova T.V., Nikishina N.Yu., Mesnyankina A.A.

Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in real clinical practice are presented. They take into account the course, activity, damage, and consider assessment of these parameters with validated indices. The characteristic of therapeutic schemes is given, features of monitoring of patients with SLE are considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus; activity; course; therapy; monitoring.

For reference: Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):191-196 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-191-196

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание с многочисленными клиническими проявлениями и непредсказуемым течением, поражающее любые органы или системы, которое довольно часто развивается в течение нескольких месяцев или лет со стойкими или, наоборот, быстро меняющимися клиническими проявлениями, волнообразным течением, чередованием ремиссий и обострений [1, 2]. Патогенез СКВ сложен, и многие его звенья остаются неизученными, однако известно, что в основе заболевания лежат генетические нарушения гуморального и клеточного иммунитета с потерей иммунной толерантности к собственным антигенам и активацией В-лимфоцитов, приводящей к гиперпродукции антинуклеарных антител (АНА). При этом наблюдаются нарушение как супрессорной, так и хелперной Т-клеточной регуляции, недостаточная продукция интерлейкина 2. В результате взаимодействия антигенов и антител с участием отдельных компонентов комплемента (C1, C3, C4) образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). ЦИК обладают высокой антигенной активностью. Они откладываются в различных органах и тканях, в основном в микроциркуляторном русле, вызывая эффект аутоиммунного воспаления с повреждением тканей и органов [1–4]. СКВ, по данным разных авторов, встречается с частотой 2,7–50 случаев на 100 тыс. населения, соотношение больных женщин и мужчин 9:1. Инвалидизация пациентов с СКВ сохраняется на уровне 50–75%, 10-летняя выживаемость зависит от характера течения, своевременного назначения патогенетической терапии, мониторинга активности и в среднем составляет 93% [5].

Классификация системной красной волчанки

В клинической практике используют классификационные критерии СКВ (ACR, 1997) и классификационные критерии СКВ (SLICC, 2012) [6, 7].

Оценка активности системной красной волчанки

Для оценки активности СКВ используются модификации индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI): SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI [8]. В индекс SLEDAI входят 24 параметра (16 клинических и 8 лабораторных показателей СКВ). Каждому показателю присвоены баллы (от 1 до 8) по каждому из признаков СКВ, вошедших в индекс. Общий максимальный возможный счет индекса SLEDAI составляет 105 баллов. SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI — модификации индекса SLEDAI, которые позволяют учесть персистирующую активность, связанную с наличием высыпаний, язв слизистых оболочек, алопеции и протеинурии. Индекс SLEDAI учитывает только вновь возникшие или рецидив этих признаков, а его модификации — наличие любого варианта данных признаков (вновь возникший, рецидив, персистирующая активность).

Выделяют четыре степени активности заболевания по индексу SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI: нет активности (0 баллов), низкая активность (1–5 баллов), средняя степень активности (6–10 баллов), высокая степень активности (11–19 баллов), очень высокая степень активности (>20 баллов). Обострение СКВ при увеличении значения индексов SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI между двумя визитами на 3–12 баллов расценивается как умеренное, более чем на 12 баллов — как выраженное.

Течение системной красной волчанки

Для определения характера течения СКВ используется следующая классификация: рецидивирующе-ремиттирующее течение подразумевает два и более обострения СКВ по индексу SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI в течение одного года; хронически активное течение — наблюдается персистирующая активность заболевания в течение одного года (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 6–10 баллов за счет клинического и иммунологического составляющих индекса), ремиссия — полное отсутствие клинических проявлений СКВ в течение одного года при возможном незначительном увеличении уровня АДНК, снижении C3-или C4-компонентов комплемента (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI — 0–4 балла за счет иммунологических составляющих индекса).

Определение активности и характера течения СКВ имеет принципиальное значение для выбора метода терапии и его продолжительности, в то же время как в процессе развития заболевания, так и под воздействием медикаментозной терапии у пациентов СКВ могут развиваться так называемые необратимые органические повреждения, выявление которых обязательно при осуществлении мониторинга пациентов. Для оценки повреждений органов используется индекс повреждения SLICC/DI (ИП) [9]. ИП устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов: включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение ≥6 мес.

Формулируя диагноз, необходимо учитывать все особенности СКВ у конкретного пациента, в том числе: характер течения (рецидивирующе-ремиттирующее, хроническое или ремиссия), поражение (перечислить клинические проявления; в случаях поражения почек при наличии биопсии указываются морфологический тип нефрита, индекс активности и индекс хронизации, а также клинический вариант поражения почек — активный/неактивный нефрит, с нефротическим синдромом / без него, почечная недостаточность / без нарушения функции), гематологическими и иммунологическими нарушениями (указываются гематологические и иммунологические нарушения), антинуклеарный фактор (АНФ) +/- Указываются активность СКВ в баллах (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI) и ИП (SLICC/DI) в баллах. Указываются осложнения и сопутствующая патология.

Визит пациента, жалобы, осмотр, физикальные, инструментальные и лабораторные методы контроля

Как с целью диагностики СКВ, так и при мониторинге у всех больных при сборе жалоб и анамнеза рекомендуется уточнять наличие: фотосенсибилизации (повышение чувствительности кожи к инсоляции); кожных высыпаний и язв на слизистых оболочках ротовой (небо, щеки, язык) и носовой полости; алопеции (выпадение волос может быть генерализованным или очаговым); боли в двух или более суставах и утренней скованности

в течение по крайней мере 30 мин; боли и слабости в мышцах; боли в положении лежа, купирующейся при переходе в положение сидя с наклоном вперед; эпилептических приступов; отеков нижних конечностей, лица и снижения диуреза; лихорадки; снижения массы тела за короткий период [1, 2, 7, 10]. Как правило, течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. При обострениях возможно вовлечение в патологический процесс ранее интактных органов и систем. Чаще всего встречаются жалобы на боль в суставах, нарушение аппетита, сна, усиленное выпадение волос, потерю массы тела, лихорадку, различные кожные высыпания, недомогание, слабость. Всем пациентам с СКВ рекомендуется проводить общетерапевтический осмотр для выявления патологии легких, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, почек, нервной системы, поражения органов зрения и слуха, эндокринной системы [1, 2, 10]. Всем пациентам как на плановом (мониторинг), так и на внеплановых (обострение) визитах необходимо назначать клинический анализ крови, общий анализ мочи. Так, гипохромная анемия может быть следствием хронического воспалительного процесса, скрытого желудочно-кишечного кровотечения, приема некоторых лекарств. А уровни лейкоцитов $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или лимфоцитов $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и уровни тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ ассоциируются со степенью активности заболевания и обострением. Тромбоцитопения также может развиваться у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС). Определение СОЭ и концентрации С-реактивного белка (СРБ) имеет вспомогательную роль в диагностике и оценке активности СКВ, их повышение не является признаком активности СКВ и специфическим тестом для этого заболевания; показатели могут быть в пределах нормы у больных во время обострения и повышаться в период ремиссии. При отсутствии видимых причин для повышения СОЭ и уровня СРБ следует исключать интеркуррентную инфекцию.

Для диагностики волчаночного нефрита (ВН) и определения активности болезни всем пациентам рекомендовано проведение общего анализа мочи, исследование количества белка в моче, выделенной в течение суток, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1, 2, 6, 7, 10–12]. Дополнительно используют данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного характера нефрита; результаты биопсии следует оценивать по классификации ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2003) с определением морфологического типа ВН [11, 12]. Необходимо учитывать, что течение ВН характеризуется довольно частыми обострениями, при этом каждое обострение усугубляет тяжесть поражения почечных структур и приводит к развитию или прогрессированию гломерулярного склероза, интерстициального фиброза — развитие и прогрессирование почечной недостаточности часто сопровождается уменьшением выраженности или полным исчезновением экстраренальных проявлений СКВ и снижением лабораторных признаков активности заболевания.

Как для диагностики СКВ, так при и определении активности заболевания рекомендуется всем пациентам проводить анализ крови на наличие АНА, АНФ, а-ДНК, антител к ядерному антигену Смита (анти-Sm), общей гемолитической активности комплемента и его отдельных

компонентов (С3 и С4). Эти показатели входят в число классификационных критериев СКВ и могут отражать степень активности болезни [1, 2, 7, 10, 13]. Необходимо учитывать, что анти-Sm высокоспецифичны для СКВ, хотя и выявляются только у 10–30% пациентов; повышение уровня а-ДНК, снижение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) наблюдаются у больных ВН, васкулитом, геморрагическим альвеолитом и коррелируют с активностью заболевания, особенно при ВН. При подозрении на синдром Шегрена, легочный фиброз и при наличии лимфопении, тромбоцитопении, фотодерматита всем пациентам с СКВ рекомендовано определение антител к Ro/SS-A (анти-Ro/SSA), а также ревматоидного фактора. При подозрении на АФС всем пациентам с СКВ рекомендовано определение антител к кардиолипину [aКЛ (IgG, IgM)], к β 2-гликопротеину 1 [a- β 2-ГП1 (IgG, IgM)], волчаночного антикоагулянта [1, 2, 7, 10, 13, 14]. К иммунологическим критериям АФС относят: aКЛ изотипов IgG или IgM, a- β 2-ГП1 изотипов IgG или IgM, выявляемые в сыворотке крови в средней или высокой концентрациях в двух и более исследованиях с интервалом 12 нед (стандартный иммуноферментный анализ); волчаночный антикоагулянт в плазме в двух и более исследованиях с интервалом ≥ 12 нед.

Динамика только лабораторных (особенно иммунологических) показателей не является основанием для коррекции терапии [13].

Терапия

Целями лечения СКВ являются достижение клинической ремиссии или низкой активности болезни, предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь почек и центральной нервной системы (ЦНС), снижение риска коморбидных заболеваний, что обеспечивает стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение качества жизни и трудоспособности. Лечение и мониторинг пациентов с СКВ рекомендуется проводить врачом-ревматологом (в виде исключения — врачом общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) на протяжении всей жизни пациента [1, 2, 7, 10, 13].

Глюкокортикоиды

Всем пациентам с СКВ настоятельно рекомендуется назначение глюкокортикоидов (ГК) короткого действия [преднизолон (ПЗ) и метилпреднизолон (МП)]. Доза ГК зависит от активности заболевания [1, 6, 9, 12]. Пациентам с низкой активностью болезни (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 1–5 баллов) рекомендовано назначение низких доз ГК (ПЗ <10 мг/сут), со средней активностью (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 6–10 баллов) — средних доз (ПЗ 20–40 мг/сут) в течение 4 нед с постепенным снижением до поддерживающей терапии низкими дозами (ПЗ 5–10 мг/сут), высокой активностью (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 11–19 баллов) и очень высокой (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI >20 баллов) — высоких доз ГК (ПЗ 0,5–1 мг/кг массы тела) в сочетании с цитотоксическими препаратами [1, 2, 7, 10, 13–16]. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК (ПЗ 1 мг/кг в сутки и более) — быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов (поражение почек, ЦНС, системный васкулит, альвеолит).

Больным с высокой активностью СКВ для достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГК рекомендуется проведение пульс-терапии МП по 15–20 мг/кг (500–1000 мг) внутривенно капельно в течение 30 мин на протяжении трех дней подряд или более. Длительность приема высоких доз ГК варьирует от 4 до 12 нед в зависимости от выраженности клинического эффекта [1, 2, 10, 15–17].

Цитотоксические препараты

Всем пациентам с СКВ, при наличии активного ВН, поражении ЦНС и/или развитии васкулита, геморрагического альвеолита, высокой активности болезни и резистентности к ГК, развитии побочных реакций на ГК на ранних этапах лечения, необходимости быстрого снижения или уменьшения поддерживающей дозы ГК, превышающей 15–20 мг/сут ПЗ, рекомендовано назначение цитотоксических препаратов. Для индукционной терапии рекомендуется использовать циклофосфамид (ЦФ) или микофенолата мофетил (ММФ). ЦФ назначается по 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 мес или по 500 мг каждые 2 нед, до 6 инфузий. ММФ назначается в дозе 2–3 г/сут в течение 6 мес. Индукционная терапия проводится в течение 3–6 мес в комбинации с пульс-терапией МП и назначением пероральных ГК в дозе 0,5–1,0 мг/кг. При рефрактерном к монотерапии ГК волчаночном артрите и поражениях кожи, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется применение метотрексата (МТ) в дозе не ниже 15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю или азатиоприн 50–150 мг в день [13, 15–22].

Антималарийные препараты, гидроксихлорохин

Всем без исключения больным СКВ, вне зависимости от активности заболевания, при отсутствии противопоказаний рекомендуется длительный прием гидроксихлорохина (ГХ) по 200–400 мг/сут. Длительный прием ГХ обеспечивает профилактику обострений, снижение активности и риск развития кардиоваскулярных осложнений. ГХ разрешен к применению у беременных и кормящих женщин с СКВ; необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития ретинопатии (1:5000) [13, 15, 21].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Больным СКВ для лечения мышечно-скелетных проявлений, лихорадки и умеренно выраженного серозита рекомендовано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стандартных терапевтических дозах в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов [1, 2, 10, 13, 15, 21].

Внутривенный иммуноглобулин

При тяжелом поражении ЦНС, выраженной тромбоцитопении, присоединении бактериальной инфекции рекомендуется применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Схемы применения ВВИГ в настоящее время не стандартизованы: обычно доза варьирует от 0,4 до 2 г/кг, препарат вводится по 1 г/кг в течение 2 дней или по 0,4 г/кг в течение 4–5 дней, курсы лечения повторяются ежемесячно.

Генно-инженерные биологические препараты

При отсутствии противопоказаний всем пациентам с высокой клинической активностью СКВ, с поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, умеренной анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией, высоким уровнем а-ДНК, снижением С3- и С4-компонентов комплемента, частым развитием обострений и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов), инфекций, но без клинических признаков ВН и поражения ЦНС, рекомендуется применение моноклональных антител к ВLyS – белимумаба (БЛМ). Схема применения БЛМ: препарат назначают в стационаре по 10 мг/кг массы тела (0, 14, 28-й дни) и далее продолжают в амбулаторных условиях ежемесячно в течение как минимум 6 мес [13, 23, 24]. При лечении ВН, поражения ЦНС, пневмонита, тромбоцитопении, васкулита и отсутствии эффекта от одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ/ММФ и высоких доз ГК при отсутствии эффекта от лечения высокими дозами ГК в течение первых 3–4 дней от начала индукционной терапии, эксперты рекомендуют назначать ритуксимаб (РТМ) [13, 25]. Схема применения РТМ: по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза – 2000 мг). Не рекомендуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) больным СКВ при активных инфекциях (включая кожные), сепсисе, туберкулезе, гепатитах В и С, инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), гиперчувствительности к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора, иммунодефицитных состояниях (например, гипогаммаглобулинемии, низком уровне CD4- и CD8-лимфоцитов), в первую очередь при планировании назначения РТМ, печеночной недостаточности (увеличении верхней границы референсных значений концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы более чем в 5 раз), онкологических заболеваниях (за исключением немеланомного рака кожи) в анамнезе в течение последних 10 лет.

Вакцинация

Пациентам с СКВ, получающим ГИБП и иммуносупрессивные препараты, рекомендуется проводить вакцинацию (инактивированными вакцинами) против инфекции вирусом гриппа и пневмококковой инфекции [26–28].

Экстракорпоральные методы лечения

При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, тяжелой тромбоцитопении, криоглобулинемического, гипергаммаглобулинемического васкулитов, персистирующей высокой иммунологической активности рекомендуется проводить плазмаферез. Плазмаферез не относится к основным видам терапии СКВ, может применяться дополнительно в комплексной терапии в случаях недостаточной эффективности проводимой стандартной терапии. Рекомендуется удаление плазмы от 800 до 1000 мл с замещением или без замещения свежемороженой плазмой или раствора альбумина (в зависимости от уровня общего белка сыворотки крови), с интервалами в 2–3 дня. Эффективность терапии СКВ увеличивается при комбинации плазмафереза с внутривенными инфузиями МП от 250 до 1000 мг после каждой процедуры и/или ЦФ от 200 до 1000 мг однократно [29].

Беременность при системной красной волчанке

У пациенток с СКВ необходимо обязательное планирование беременности. При развитии беременности в стадии ремиссии СКВ риски невынашивания и обострения болезни существенно ниже, чем в активную стадию СКВ. Ведение пациенток с СКВ в период беременности проводят врачи-ревматологи совместно с акушерами-гинекологами с привлечением при необходимости врачей других специальностей (нефрологов, кардиологов, неврологов, неонатологов и др.) и тесном взаимодействии врача и пациента. Диспансерное наблюдение беременной женщины с СКВ рекомендуется проводить у ревматолога не реже одного раза в каждом триместре (не позднее 10-й, на 21–22-й и 32-й недели) гестации и в первые 3 мес после родоразрешения (более частые обследования — для беременных группы повышенного риска). При обострении СКВ по показаниям рекомендуется госпитализация пациентки для обследования и коррекции терапии. Вопрос о прерывании беременности и способе родоразрешения решается индивидуально. Лекарственная терапия у пациентов с СКВ во время беременности имеет свои особенности. Не рекомендуется применение цитостатиков и НПВП в связи с высоким риском развития тератогенного эффекта. При наличии беременности у женщин с ВН рекомендуется несколько вариантов терапии: в случае отсутствия активности ВН и внепочечных проявлений СКВ специальной терапии не требуется, при минимальной активности рекомендуется назначение ГХ 200–400 мг/сут, при выраженной активности ВН и/или внепочечных проявлениях болезни назначаются ГК в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, при необходимости в комбинации с азатиоприном. В послеродовом периоде (в случае несложненных родов) обязательно рекомендуется исследование общего анализа крови и мочи, иммунологиче-

ского анализа крови (а-ДНК, АНФ, С3- и С4-компоненты комплемента), определение уровня суточной протеинурии и СКФ показано больным с поражением почек [30–33].

Мониторинг активности и повреждений

У всех пациентов с высокой и средней активностью СКВ для определения динамики активности заболевания и эффективности терапии рекомендовано оценивать индексы SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI не реже 1 раза в 3 мес [6, 7, 9, 12, 14, 20]. У всех пациентов с низкой активностью или ремиссией СКВ для определения динамики активности заболевания и эффективности терапии рекомендовано оценивать индексы активности SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI не реже 1 раза в 6 мес [7, 8, 10, 13, 15, 21]. У всех пациентов с высокой и средней активностью СКВ для установления наличия потенциально необратимых поражений различных органов рекомендовано оценивать ИП по шкале SLICC/DI не реже 1 раза в 6 мес [7, 9, 10, 13, 15, 21]. У всех пациентов с низкой активностью или ремиссией СКВ для установления наличия потенциально необратимых поражений различных органов рекомендовано оценивать ИП по шкале SLICC/DI не реже 1 раза в 12 мес [1, 2, 7, 9, 10, 13, 15, 21].

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, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017 [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T, eds. Systemic lupus erythematosus. 5th ed. London: Elsevier; 2011.
- Dai C, Deng Y, Quinlan A, et al. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*. 2014 Dec;31:87–96. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.004. Epub 2014 Oct 25.
- Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2000 Nov 15;165(10):5970–9. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5970
- Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):869–74. doi: 10.1177/0961203309106831
- 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
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86. doi: 10.1002/art.34473
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
- Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363–9. doi: 10.1002/art.1780390303
- Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1440–52. doi: 10.1002/acr.22591
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521–30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
- Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2938–46. doi: 10.1681/ASN.2015040384
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958–67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

15. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
16. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:797-808. doi: 10.1002/acr.21664
17. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
18. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1270-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu482
19. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):904-13. doi: 10.1093/ndt/gfv102
20. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664
21. Keeling SO, Alabdurubalabi Z, Avina-Zubieta A, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1426-39. doi: 10.3899/jrheum.171459
22. Barile-Fabris L, Hernandez-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(9):440. doi: 10.1007/s11926-014-0440-9
23. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Feb;22(2):144-54. doi: 10.1177/0961203312469259
24. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):300-9. doi: 10.3899/jrheum.121368
25. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):154-63. doi: 10.1111/1756-185X.12463
26. Chi-Ching Chang, Yu-Sheng Chang, Wei-Sheng Chen, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817. doi: 10.1038/srep37817
27. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheum*. 2016 Sep;68(9):2328-37. doi: 10.1002/art.39670
28. Белов БС, Соловьев СК, Тарасова ГМ, Асеева ЕА. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):373-9 [Belov BS, Solovyev SK, Tarasova GM, Aseeva EA. Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: results and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):373-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-373-379
29. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
30. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060-8. doi: 10.2215/CJN.00240110
31. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17(5):416-20. doi: 10.1177/0961203308090027
32. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. doi: 10.1186/ar1957
33. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 371-93 [Kosheleva NM. Planning for pregnancy and monitoring pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 371-93 (In Russ.)].

Вопросы для самоконтроля

1. Для оценки активности СКВ используются:
 - А. SLEDAI-2K
 - Б. DAS28
 - В. HAQ
 - Г. BILAG
2. Какие показатели входят в диагностические критерии СКВ?
 - А. Повышение СОЭ
 - Б. Антитела к ДНК
 - В. Антитела к тромбоцитам
 - Г. Антиядерные антитела
3. Показаниями для назначения цитостатической терапии при СКВ являются:
 - А. Волчаночный нефрит
 - Б. Волчаночный цереброваскулит
 - В. Артрит
 - Г. Поражение кожи
4. При СКВ применяются:
 - А. Ритуксимаб
 - Б. Белимумаб
 - В. Адалимумаб
 - Г. Этанерцепт

Ответы — на с. 245

Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contacts:
Andrey Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 20.02.19



Каратеев А.Е. — зав. лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Насонов Е.Л. — научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. кафедрой ревматологии ИПО ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), академик РАН, профессор, докт. мед. наук

Хроническая боль — одно из основных проявлений иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА), определяющее тяжесть страданий, снижение качества жизни и инвалидизацию больных. К сожалению, применение синтетических и биологических базисных противовоспалительных препаратов, а также нестероидных противовоспалительных препаратов не всегда обеспечивает достаточный контроль боли при ИВРЗ, даже в том случае, когда удается добиться существенного снижения воспалительной активности. Причина этого заключается в комплексном механизме развития хронической боли. Он включает не только стимуляцию болевых рецепторов, вызванную поражением элементов скелетно-мышечной системы, но также изменение восприятия боли, связанное с феноменом центральной сенситизации (ЦС). ЦС характеризуется значительным и стойким повышением чувствительности ноцицептивных нейронов к болевому и неболевому стимулам. Одна из основных теорий развития ЦС объясняет этот феномен воспалительной реакцией со стороны окружения нейронов — активацией астроцитов и микроглиальных клеток, локальной гиперпродукцией цитокинов, медиаторов воспаления и нейротрофических факторов. Факторами, способствующими развитию ЦС при ИВРЗ, являются ожирение, депрессия и тревожность, поражение соматосенсорной системы, недостаточное купирование боли в дебюте заболевания. Клиническими проявлениями ЦС при ИВРЗ становятся гипералгезия, аллодиния, «распространенная боль» и вторичная фибромиалгия. Важное значение в развитии хронической боли и ЦС придается внутриклеточному воспалительному пути JAK-STAT. Поэтому ингибиторы JAK, такие как тофацитиниб, используемые в качестве патогенетического средства при РА и ПсА, могут также рассматриваться как эффективное средство контроля хронической боли при этих заболеваниях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; боль; центральная сенситизация; фибромиалгия; JAK-STAT; тофацитиниб.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209.

CHRONIC PAIN AND CENTRAL SENSITIZATION IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, THE POSSIBILITY OF USING TARGETED DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Chronic pain is one of the main manifestations of immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), such as rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA), which determines the severity of suffering, reduced quality of life and disability of patients. Unfortunately, the use of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs,

as well as non-steroidal anti-inflammatory drugs does not always provide sufficient control of pain in IIRD, even when it is possible to achieve a significant reduction in inflammatory activity. The reason for this is the complex mechanism of chronic pain. It includes not only stimulation of pain receptors caused by damage of the elements of the musculoskeletal system, but also a change in the perception of pain associated with the phenomenon of central sensitization (CS). CS is characterized by a significant and persistent increase in the sensitivity of nociceptive neurons to pain and non-pain stimuli. One of the main theories of the CS development consider this phenomenon as an inflammatory reaction of the neuron environment – the activation of astrocytes and microglial cells, local hyperproduction of cytokines, inflammatory mediators and neurotrophic factors. Factors contributing to the development of CS in IIRD are obesity, depression and anxiety, damage of the somatosensory system, insufficient relief of pain in the onset of the disease. Clinical manifestations of CS in IIRD is hyperalgesia, allodynia, «expanded pain» and secondary fibromyalgia. An important role in the development of chronic pain and CS plays the intracellular inflammatory pathway JAK-STAT. Therefore, JAK inhibitors, such as tofacitinib, used in RA and PsA, can also be considered as an effective means of controlling chronic pain in these diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; pain; central sensitization; fibromyalgia; JAK-STAT; tofacitinib.

For reference: Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):197-209 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209

Хронические иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), такие как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА), – серьезная медицинская проблема, угроза здоровью и жизни миллионов жителей нашей планеты. При отсутствии правильного лечения эти болезни неизбежно прогрессируют, что приводит к необратимым разрушениям суставов, инвалидизации и опасным, потенциально летальным висцеральным осложнениям [1].

Однако даже на относительно ранних стадиях, когда структурные изменения еще не выражены, РА и ПсА вызывают тяжелые страдания пациентов. Причиной этого служит основное и наиболее тягостное проявление ИВРЗ – интенсивная боль, которая нередко принимает хронический характер и определяет снижение качества жизни, потерю трудоспособности и социальной активности [2, 3].

Среди пациентов с РА до 90% считают контроль боли одним из главных приоритетов в результатах лечения их болезни [3]. В 2010 г. Американская коллегия ревматологов (ACR) определила, что «боль, вероятно, самый важный оцениваемый пациентом результат в ревматологии» («pain is probably the most important patient-reported outcome in rheumatology») [4].

Согласно данным европейских регистров больных РА, несмотря на широкое применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), не менее чем у половины пациентов сохраняется потребность в приеме симптоматических анальгетиков, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5–7].

Очень наглядно представляет данную проблему недавнее исследование К. Jobski и соавт. [7], которые оценили использование анальгетиков в когорте 3140 германских больных РА. Около 70% из них имели умеренно выраженную или сильную боль (оценка по 11-балльной числовой рейтинговой шкале – ЧРШ). Среди пациентов с отсутствием боли или умеренной болью и пациентов с выраженной болью прием неопиоидных анальгетиков (парацетамол, НПВП) требовался 46 и 70%, опиоидов – 6 и 33% соответственно. Среди пациентов с наличием признаков депрессии (которая, кстати, четко ассоциировалась с выраженной болью) 37% принимали антидепрессанты.

Следует отметить, что развитие хронической боли при РЗ является сложным, многофакторным процессом, по сути – самостоятельным «клиническим синдромом», нередко требующим длительного и дорогостоящего комплексного лечения. И, к сожалению, хроническая боль мо-

жет сохраняться у части пациентов, у которых патогенетическая терапия позволила добиться существенного снижения активности основного заболевания [2, 8].

Так, Y. Lee и соавт. [9] показали, что среди больных РА, достигших ремиссии по DAS28-СРБ (<2,6), у 11,9% сохранялась клинически выраженная боль. М. Ishida и соавт. [10] провели метаанализ 68 исследований, в которых оценивалось состояние больных РА в состоянии ремиссии или низкой активности болезни. В 25 работах было отмечено наличие у части пациентов «резидуальной» (остаточной) боли, существенно влияющей на общее самочувствие и качество жизни.

Аналогичные данные отмечены и при ПсА. Так, G. Kılıc и соавт. [11] в группе больных ПсА, достигших на фоне терапии ремиссии или низкой активности (по DAPSA и DAS28-СРБ), у 22,1% отметили признаки депрессии, у 11,1% – тревожность, при этом многие из пациентов продолжали испытывать боль. L. van Mens и соавт. [12], оценив состояние 107 больных ПсА, находящихся в ремиссии по DAPSA, отметили сохранение боли у 6, повышение HAQ – у 9 больных.

Именно поэтому современная терапия РА и ПсА должна быть направлена не только на подавление иммуновоспалительного процесса и замедление прогрессирования болезни, но и на максимально полный контроль неприятных ощущений, вызывающих наибольшее беспокойство пациента. Следует учесть, что сами больные в основном оценивают качество лечения по выраженности симптоматического эффекта: насколько быстро «уходят» такие проявления РЗ, как слабость, общая скованность, ощущение отека и тугоподвижности в суставах, и прежде всего – боль.

Механизм развития боли при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

По своей биологической природе боль – сигнал о повреждении живой ткани. Разрушение клеток приводит к истечению цитоплазматической жидкости, содержащей множество биологически активных веществ, в межклеточное пространство. Ряд внутриклеточных молекул – аденозинтрифосфат (АТФ), фрагменты ДНК и РНК, «белки теплового шока» (которые в норме выполняют функцию регуляторов внутриклеточных процессов, в частности фолдинга), гистоновые белки, участвующие в построении хромосом, протеолитические ферменты, продукты метаболизма (мочевая кислота) и др., а также «обломки» фосфолипидной мембраны и разрозненные волокна межклеточного матрикса – создают «пул» суб-

станций, способных индуцировать воспалительную реакцию и появление боли. Это так называемый «молекулярный паттерн повреждения» (damage-associated molecular patterns — DAMP), который взаимодействует с Toll-подобными, Nod-подобными и NALP-рецепторами на поверхности и в цитоплазме клеток мезенхимального ряда, отвечающих за биологическую защиту: резидентными макрофагами, дендритными клетками, синовиальными фибробластами и др. Этот контакт приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей (ВСП) и экспрессии генов, отвечающих за синтез цитокинов «первой линии» — интерлейкина 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ и др., запускающих каскад воспаления. Кроме этого, ряд элементов DAMP оказывают прямое активирующее действие на периферические болевые рецепторы или вызывают их сенсилизацию [13–15]. Развивающееся в области повреждения воспаление в еще большей степени усиливает периферическую сенсилизацию ноцицепторов, которые оказываются погруженными в «воспалительный суп» («inflammatory soup») — концентрированный раствор цитокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления, таких как простагландин (ПГ) E_2 , лейкотриен B_4 , фактор роста нервов (ФРН), брадикинин, гистамин, NO, продукты перекисного окисления, ионы H^+ и др. [16, 17] Биологическая основа периферической сенсилизации связана с открытием под влиянием цитокинов и медиаторов воспаления ряда трансмембранных каналов [18, 19] — таких как неселективный катионный канал TRPV1 («рецептор капсаицина») [20], группы потенциал-зависимых каналов — для ионов Na^+ (Nav1.3, 1.7, 1.9 и др.) [21], K^+ (семейство VGKCs) [22], Ca^{2+} (семейство VGCCs) [23], H^+ (Hv1 или HVCN1) [24], кислотно-чувствительные ионные каналы (ASIC) [25]. Возникающее вследствие этого изменение концентрации внутриклеточных катионов и анионов приводит к снижению трансмембранного потенциала концевой терминали болевого нейрона, а значит — к существенному повышению его чувствительности к ноцицептивным стимулам. Происходит активация «спящих» ноцицепторов и изменение «полярности» других рецепторов соматосенсорной системы: тепловых, кислотозависимых, механорецепторов, которые приобретают восприимчивость к болевым стимулам [18, 19, 26, 27].

Так, на модели экспериментального артрита было показано, что введение ФНО α в синовиальную полость способно снижать порог чувствительности к механическим стимулам для Ад- (слабомиелинизированных) нервных волокон, а введение ФНО α , ИЛ 1β , ИЛ6 и ИЛ17 — для С- (немиелинизированных) нервных волокон [28, 29].

Периферическая сенсилизация — одно из центральных звеньев хронизации острой боли. Этот механизм активно реализуется при артрите, вызванном иммуновоспалительным процессом. Повреждение ткани здесь идет «изнутри»: хемотаксис и активация клеток воспалительного ответа (моноцитов, макрофагов М1, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, НК-лимфоцитов) и развивающийся воспалительный каскад приводят к повреждению и гибели клеток-«мишеней» с выбросом DAMP. Множественность поражения, вовлекающая синовиальную оболочку, энтезисы, синовиальные влагалища сухожилий и сами сухожилия, субхондральную кость, околосуставные синовиальные сумки и мышцы, приводит к интенсивной ноцицептивной стимуляции. Высокий уровень цитокинов и медиаторов

воспаления, характерный для аутоиммунного процесса, ускоряет развитие периферической сенсилизации [8, 30, 31]. Ее клиническим отражением становится феномен локальной гипералгезии. Он хорошо известен клиницистам, когда на «высоте» артрита даже легкая пальпация пораженного сустава настолько усиливает боль, что пациент возражает против осмотра или даже активно ему препятствует.

Феномен «центральной сенсилизации» при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В последние годы одним из главных аспектов формирования хронической боли при РЗ считается изменение самой ноцицептивной системы — так называемые нейропластические процессы, приводящие к стойкому повышению болевой чувствительности, значительному снижению эффективности защитных антиноцицептивных влияний (эндорфиновой, эндоканнабиноидной и катехоламинергической систем), а также возможности реакции ноцицепторов на неболевые стимулы. Данная патология именуется «центральной сенсилизацией» (ЦС), что указывает на вовлечение нейронов задних рогов спинного мозга (первая ступень афферентации боли, воспринимающая сигнал от периферического ноцицептора) и вышележащих структур центральной нервной системы (ЦНС) [2, 8].

Интенсивная и длительная ноцицептивная стимуляция приводит к стойкой деполяризации мембран нейронов и накоплению избыточного количества нейромедиаторов в синаптическом пространстве, что вызывает реакцию со стороны клеточного окружения — астроцитов и микроглиальных клеток. Ответом на выраженную боль становятся пролиферация клеток нейроглии (при экспериментальном артрите она отмечается уже через 7–14 дней) и экспрессия ряда провоспалительных цитокинов [32, 33]. Так, выраженная периферическая боль сопровождается повышением концентрации ФНО α , ИЛ 1β и ИЛ6, а также ПГЕ2 в ликворе. Это было показано как на лабораторных животных, так и у людей — пациентов хирургического профиля, у которых забор ликвора проводился при спинальной аналгезии [34, 35]. Нейроны также активно синтезируют ряд нейромедиаторов, способных влиять на функцию ноцицептивной системы. Это глутамат, АТФ, субстанция Р, ФРН, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП) и др. Кроме этого, в ЦНС происходит образование циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и последующее накопление ПГЕ2 [8, 32, 33].

После контакта с соответствующими рецепторами — NMDA и AMPA для глутамата, P2X3 для АТФ, NKR для субстанции Р, TrkA для ФРН, CALCRL для КГРП, EP $_{1-4}$ для ПГЕ2 — происходит активация потенциал-зависимых и потенциал-независимых ионных каналов (как в случае с периферической сенсилизацией), что приводит к существенному снижению порога возбудимости нейронов.

Цитокины играют в процессе формирования ЦС весьма важную роль. С одной стороны, их появление в нервной ткани становится пусковым моментом для развития «нейронального воспаления» («neuroinflammation» в англоязычной литературе) и гиперпродукции нейромедиаторов и нейротрофических факторов, способствующих нейропластическим процессам. Так, ФНО α и ИЛ 1β активируют атроциты и микроглиальные клетки, вызывая их пролиферацию и симулируя ВСП, что приводит к экспрессии генов, кодирующих построение ферментов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов (напри-

мер, «каскада» эйкозаноидов: фосфолипазы A₂, ЦОГ2, матричной ПГЕ2-синтетазы). С другой стороны, цитокины сами способны оказывать влияние на проницаемость мембраны нейронов. В частности, как было отмечено выше, ИЛ1β и ИЛ6, взаимодействуя с рецепторами на поверхности нейрона — соответственно, рецептором ИЛ1 первого типа и рецептором семейства гликопротеинов (gp)130, — способны вызывать сенситизацию немиелинизированных нервных волокон [28–31].

Так, на биологических моделях было показано, что введение ИЛ6 внутривенно или непосредственно в ликвор приводит к появлению гипералгезии и аллодинии, т. е. непосредственно вызывает ЦС. При этом параллельное введение gp130 — растворимого рецептора ИЛ6, связывающего этот цитокин, полностью устраняет действие последнего на ноцицептивную систему [36–38]. Более того, нанесение раствора ФНОα и ИЛ1β на пластинку нейронов из изолированного участка спинного мозга значительно усиливало электрическую активность нервной ткани — частоту и амплитуду спонтанных возбуждающих постсинаптических токов (sEPSC). Этот эффект не был выражен у ИЛ6. В то же время этот цитокин (так же как ИЛ1) способен подавлять спонтанные ингибирующие постсинаптические токи (sIPSC) — естественный механизм защиты, препятствующий сенситизации нейронов и связанный с антиноцицептивным влиянием ГАМК-ергической и глицинергической систем [39].

Важным вопросом, касающимся влияния цитокинов на ЦНС, является возможность их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Как известно, плотные контакты эндотелиальных клеток капилляров в ЦНС и макрофагальная активность перицитов препятствуют прохождению белковых макромолекул через ГЭБ [40]. Тем не менее цитокины, концентрация которых в плазме крови при ИБРЗ существенно повышена, могут оказывать влияние на нервные клетки и их окружение. Так, на поверхности эндотелиоцитов имеются рецепторы ИЛ6 (gp130), при взаимодействии с которыми запускаются ВСП (см. ниже) и происходит экспрессия генов, ответственных за появление медиаторов воспаления. В частности, это показано для экспрессии мРНК ЦОГ2 [41–43]. Следует учитывать, что астроциты имеют тесные контакты с эндотелиальными клетками (ЭК), поэтому повышение концентрации ПГЕ₂ «индуцирует» воспалительный ответ со стороны глиальных клеток, в том числе способствуя синтезу ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6 уже локально, глиальными клетками и некоторыми типами нейронов. Влияние периферической гиперпродукции ИЛ6 на ЦНС хорошо прослеживается при развитии лихорадки, связанной с септическим процессом и нейровоспалительными процессами, такими как боковой амиотрофический склероз [43, 44].

Следует также учитывать, что воспалительная реакция (в том числе нейрогенное воспаление, связанное со стойкой ноцицептивной стимуля-

цией) способна повышать проницаемость ГЭБ и способствовать проникновению в нервную ткань находящихся в плазме цитокинов [45] (рис. 1).

Факторы, влияющие на развитие центральной сенситизации

Патологические процессы, сопровождающиеся системным воспалением, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов, стойким возбуждением ноцицептивной системы, а также нарушением регуляции высшей нервной деятельности, способствуют развитию хронической боли и формированию феномена ЦС.

Одним из негативных коморбидных состояний, способствующих хронизации боли при РА, является ожирение [8]. Избыточная масса тела нередко отмечается у больных РА. Так, в работе М. George и соавт. [46] были представлены данные об индексе массы тела (ИМТ) в двух американских когортах больных РА — VARA (n=1652) и BC (n=451). Избыточная масса тела — ИМТ 30–35 кг/м² — была отмечена у 23 и 20% больных, явное ожирение — ИМТ ≥35 кг/м² — у 11 и 13%. Важно отметить, что уровень СРБ был достоверно выше у женщин с РА, имевших избыточную массу тела, в сравнении с больными РА с нормальной или низким ИМТ. В недавно опубликованном исследовании L. Dag и соавт. [47] число лиц с избыточной массой тела (ИМТ ≥30 кг/м²) среди 11 406 больных РА сравнивалось с их числом среди контрольной группы из 54 701 условно здорового человека, соответствующего по полу и возрасту (жители Израиля). Соотношение лиц с избыточной массой тела составило 33,4 и 31,6%, т. е. было выше у больных РА.

Жировая ткань является продуцентом широкого спектра биологически активных субстанций, в том числе провоспалительных цитокинов — адипокинов, которых сегодня известно более 50. К ним относятся такие молекулы, как лептин, висфатин, резистин, химерин и адипонектин, принимающие активное участие в регуляции воспалительного процесса и «работе» иммунокомпетентных

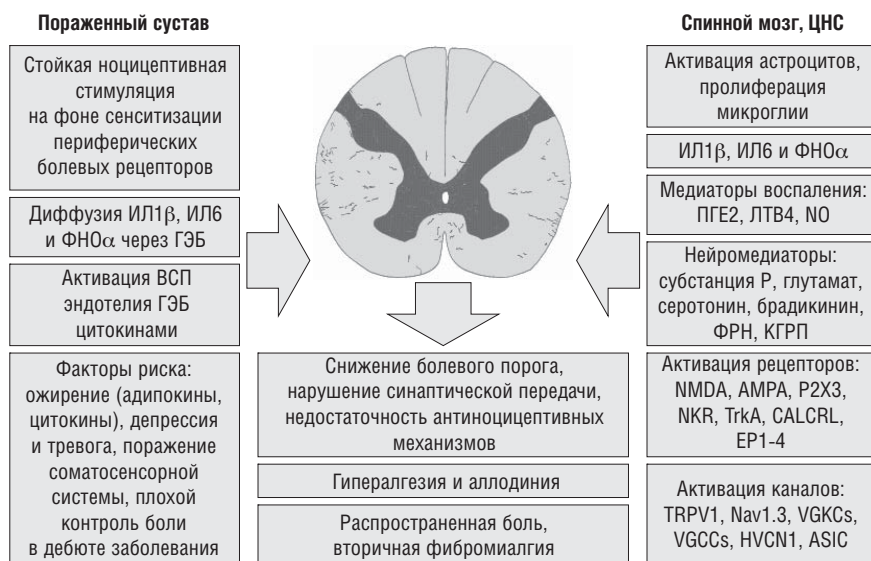


Рис. 1. Развитие ЦС при ИБРЗ.

ЛТ — лейкотриен, NMDA и AMPA — рецепторы глутамата, P2X3 — рецептор АТФ, NKR — рецептор субстанции Р, Trk — рецептор ФРН, CALCRL — рецептор КГРП, EP — рецепторы ПГ, TRPV, Nav, VGKS, VGCC, HVCN, ASIC — различные катионные и анионные клеточные каналы

клеток. В последние годы обсуждается роль адипокинов в развитии иммунопатологического процесса при РА как фактора, влияющего на активность заболевания и скорость деструкции сустава. Так, лептин по своей структуре напоминает ИЛ6, причем одна из изоформ рецептора лептина Ob-Rb при активации «включает» провоспалительные ВСП: JAK-STAT и MAPK, стимулируя Th1-клетки и запуская продукцию ФНО α , ИЛ1 β и ЦОГ2. Подобно другим провоспалительным цитокинам, лептин может взаимодействовать с нейронами и их окружением, вызывая нейропластические процессы и способствуя развитию ЦС. Вообще влияние адипокинов на развитие боли показано при различных заболеваниях и патологических состояниях: при системных РЗ, остеоартрите, неспецифической боли в спине, послеоперационной боли и мигрени [48–53].

Помимо адипокинов, жировая ткань является постоянным источником неспецифической системной воспалительной активности. Причина этого – гипотрофность жировой ткани и некробиотические изменения, происходящие в адипоцитах вследствие нарушения метаболизма, гипоксии и токсического действия продуктов перекисного окисления липидов. Гибнущие адипоциты становятся продуцентами DAMP и «гипоксия-индуцированных молекул» (HIF1 α и HIF2 α) – плюрипотентных регуляторных субстанций, в том числе привлекающих моноциты. Кроме этого, адипоциты вырабатывают хемоаттрактант MCP-1/CCL2, также «притягивающий» моноцитарные клетки. Большие скопления активных М1-макрофагов в жировой ткани формируют характерные «коронноподобные» структуры, которые становятся настоящей фабрикой провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ6, стимулирующего синтез СРБ печеночными клетками [54, 55].

Еще одним важным фактором, который может влиять на развитие хронической боли при РА и ПсА, следует считать поражение соматосенсорной системы, возникающее при ИВРЗ. Речь идет о поли- и мононевропатии, связанной с активностью заболевания и возникающей в рамках системного васкулита (при поражении *vasa nervorum*), при туннельных синдромах (например, синдроме запястного канала) или сдавлении нервов массами амилоида [56–61]. Следует отметить, что, хотя при этой патологии поражение периферических нервов носит органический характер, постоянная болевая стимуляция приводит к активации нейроглии и развитию нейропластических процессов, «добавляя» к периферической невропатии элементы ЦС [62, 63].

Важнейшим элементом развития хронической боли при РЗ, без сомнения, следует считать психические нарушения – депрессию и тревожность [64]. Следует отметить, что депрессия является одним из наиболее частых коморбидных состояний при РА. Совсем недавно A. Luque Ramos и соавт. [65] представили данные анализа коморбидной патологии у 96 921 больного РА (жители Германии). Признаки депрессии были выявлены у 32% опрошенных пациентов, в то время как в контрольной группе (484 605 условно здоровых жителей) лишь у 20%, т. е. почти в 1,5 раза меньше. M. Husni [66] в обзоре, посвященном коморбидности при ПсА, приводит 4 исследования, в которых изучался данный вопрос (суммарно 4009 больных). Частота депрессивных/тревожных расстройств у этих больных колебалась от 13,8 до 27,2%.

Нужно отметить, что между иммунновоспалительным процессом и развитием депрессии имеется четкая патогенетическая связь [67]. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что развитие депрессии ассоциировано с «нейрональным воспалением», одной из центральных причин которого является активация микроглиального окружения нейронов. По сути, процесс, определяющий развитие психических нарушений, в основе которых лежит дисбаланс нейромедиаторов ЦНС (серотонинергической, адренергической и дофаминергической систем), очень близок процессу развития ЦС, нарушающей функцию ноцицептивной системы. Это изменение чувствительности нейронов и скорости синаптической передачи под влиянием цитокинов и медиаторов воспаления, вырабатываемых астроцитами, микроглиальными клетками и отдельными типами нейронов, а также приходящими «извне» (из плазмы крови при системном воспалении, через ГЭБ) [68, 69].

Имеются серьезные доказательства, подтверждающие связь системного воспаления и развития депрессии [70]. Так, V. Valkanova и соавт. [71] провели метаанализ серии исследований, в которых оценивалась взаимосвязь между уровнем СРБ (8 работ; n=14 832) и ИЛ6 (3 работы; n=3695) и выраженностью депрессии. Ассоциация с уровнем СРБ была достаточно четкой и оказалась менее выраженной для ИЛ6 (однако все же прослеживалась, средне-взвешенный нескорректированный размер эффекта $r'=0,045$, $p=0,007$). Следует отметить, что в более раннем методическом обзоре и метаанализе серии работ, выполненном M. Nowgen и соавт. [72], была показана статистически достоверная взаимосвязь между депрессией и уровнем СРБ, ИЛ6, а также ИЛ1 β .

Таким образом, хроническая боль и депрессия при ИВРЗ – два взаимосвязанных феномена, патогенез которых связан с функциональными изменениями нейронов, вызванными системной воспалительной реакцией.

Обсуждая факторы, влияющие на развитие ЦС при РА и ПсА, нельзя не уделить внимание малоизученному вопросу индивидуального восприятия боли. Боль – весьма субъективное ощущение, оценка которого зависит не только от степени повреждения ткани, но и от психоэмоциональных особенностей человека, вариантов болевой чувствительности (которая, в частности, связана с наличием отдельных вариантов и выраженности экспрессии генов, отвечающих за синтез и метаболизм нейромедиаторов), воспитания, а также своевременности и качества обезболивания на ранних стадиях заболевания [73, 74]. Так, J. Clark и соавт. [75], проведя обзор 9 исследований, посвященных этой теме, сделали вывод, что высокая чувствительность к боли в преморбидный период или в дебюте болезни, ее «соматизация» являются наиболее серьезными предикторами изменения центральной модуляции боли, создающими предпосылки для ее перехода в хроническую.

Центральная сенситизация при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях

Наличие ЦС приводит к хронизации боли, нарастанию ее интенсивности и появлению элементов дисфункции ноцицептивной системы. Клиническая диагностика этого состояния основывается на выявлении ряда специфических симптомов, а также ряда неврологических феноменов – прежде всего, гипералгезии и аллодинии. При появлении ЦС боль приобретает «невропатическую» окраску.

ску: пациенты описывают ее как «стреляющую», «разрезающую», «холодящую», «как удар током» и др. Это так называемые «дескрипторы невропатической боли», для выявления которых разработаны и широко используются в клинической практике несколько опросников, в том числе валидированные в России DN4 и painDETECT [2, 8, 76].

По данным многочисленных исследований, явные признаки ЦС определяются у 20–25% больных РА и ПсА. Одним из самых больших исследований этой проблемы стала работа S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [77], которые оценили наличие признаков невропатической боли (с помощью опросника painDETECT) у 7054 больных РА, ПсА и СпА. В целом по группе выраженность боли ≥ 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) была отмечена у 63% опрошенных. При этом признаки невропатической боли (вероятные: 13–18 баллов, определенные: ≥ 18 баллов по painDETECT) были отмечены у 24 и 20%, 27 и 28%, 24 и 21% соответственно. Как видно из этого исследования, каждый пятый больной РА и каждый четвертый пациент с ПсА имел определенные симптомы, позволяющие говорить о связи боли с ЦС.

Интенсивность боли у пациентов с РА, имеющих признаки ЦС, существенно выше, чем у больных РА без этого феномена. Это хорошо иллюстрирует работа T. Martins Rocha и соавт. [76], изучивших клиническую характеристику 112 больных РА, 40% из которых имели признаки невропатической боли по опроснику LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms) и 28% — по painDETECT. Наличие признаков невропатической боли ассоциировалось с более высоким уровнем боли по ВАШ, функциональными нарушениями (НАQ), большим числом болезненных суставов (ЧБС) и более высоким значением DAS28-СРБ. Но при этом различия по уровню маркеров воспаления — СОЭ, уровня СРБ и числа воспаленных суставов — между пациентами с признаками невропатической боли и без таковых не было.

Аналогичные данные были получены Y. Lee и соавт. [78], которые оценили состояние 139 больных РА, прошедших количественное сенсорное тестирование, включавшее определение болевых порогов на давление в различных областях. Низкий болевой порог и высокая временная суммация (феномен «взвинчивания») достоверно ассоциировались с более высокой активностью РА по CDAI, общей оценкой состояния пациентом и исследователем, а также большим ЧБС ($p \leq 0,05$).

Высокая болевая чувствительность, связанная с ЦС, приводит к формированию у пациентов с ИВРЗ феномена «распространенной боли» («widespread pain») — спонтанных или вызванных небольшим воздействием болевых ощущений в различных участках тела, не связанных с пораженными суставами. Так, по данным M. Andersson и соавт. [79], среди 1910 больных РА хроническая распространенная боль определялась у 46%. В недавно опубликованном исследовании A. Bilberg и соавт. [80] у 102 женщин с длительностью болезни ≤ 20 мес распространенная боль (оценка с помощью критерия ACR 2010 г.) отмечалась у 35,9%. Наличие этого синдрома сопровождалось более высокой активностью по DAS28, большим ЧБС, интенсивностью боли, утомляемостью и высоким значением НАQ.

По сути дела, появление распространенной боли формирует при РА и ПсА картину вторичной фибромиалгии (ФМ) [18, 81]. ФМ — синдром, характеризующийся распространенной болью и повышенной чувствительно-

стью к механическому воздействию. Хотя этиология ФМ неизвестна, а патогенез до конца не изучен, тем не менее не вызывает сомнений, что в основе формирования клинических проявлений этого синдрома лежит обусловленный генетическими и внешнесредовыми факторами дисбаланс выработки нейромедиаторов в ЦНС, приводящий к формированию ЦС. Гиперчувствительность ЦНС к внешним воздействиям, возникающая при этом синдроме, определяет не только нарушение ноцицепции, но и дисфункцию многих других систем организма. Поэтому для ФМ характерны психические нарушения (депрессия, тревожность, нарушения сна), мигрень, хроническая слабость, дисфункция нижнечелюстного сустава, синдром раздраженной кишки, синдром раздраженного мочевого пузыря и др. [82]. Современная концепция ФМ четко обозначена в 2017 г. M. Dougados: «Фибромиалгию больше не следует рассматривать просто как физическое проявление психологического дистресса, а следует — как синдром центральной и периферической болевой гиперчувствительности, который является вторичным, в некоторых случаях, по отношению к хроническому воспалению» [83].

Популяционная частота изолированной (не ассоциированной с другими РЗ) ФМ составляет примерно 2% [84]. Однако у больных РА и ПсА этот синдром встречается гораздо чаще. По данным ряда исследований, при РА частота ФМ может достигать 10–30% [83].

Например, в работе S. Provan и соавт. [85] 10-летнее наблюдение когорты больных РА ($n=502$) позволило выявить ФМ у 9 и 30% соответственно по критериям ACR 1990 и 2011 гг. Пациенты, имевшие сочетание РА и ФМ, имели более выраженную боль, большее ЧБС и более высокие показатели активности болезни по стандартным индексам (в частности, DAS28).

В недавно опубликованном исследовании K. Shah и соавт. [86] среди 94 302 больных ПсА (США, наблюдение с 2008 по 2015 г.) наличие диагноза ФМ как коморбидного заболевания было отмечено у 16,6%. Отмечается, что комбинация данных заболеваний может стать серьезной диагностической проблемой, поскольку клиническая картина ФМ (распространенная боль) может «маскироваться» множественной энтезопатией, характерной для ПсА [87].

Хотя ФМ многими авторами рассматривается как коморбидное состояние, по всей видимости, этот синдром развивается уже на фоне длительного течения РА и ПсА, т. е. носит вторичный характер. К сожалению, имеются лишь единичные работы, в которых изучалась частота ФМ у больных в дебюте РА. Тем больший интерес вызывают данные, полученные Y. Lee и соавт. [88], которые оценили наличие признаков «вторичной» ФМ в когорте 1487 больных ранним артритом. Частота ФМ оказалась очень низкой — в сравнении с исследованиями, основанными на анализе групп больных с многолетним течением РА, — всего 6,77 случая на 100 пациенто-лет. Более того, в первые 12–24 мес после постановки диагноза и начала лечения частота ФМ снизилась до 3,58 на 100 пациенто-лет. При этом предикторами ФМ были выраженность боли и психические нарушения — отношение рисков 2,01 (95% ДИ 1,17–3,46) и 1,99 (95% ДИ 1,09–3,62).

Присутствие ФМ существенно осложняет ведение больных РА. Так, F. Salaffi и соавт. [89] показали, что при длительном наблюдении 112 больных РА ремиссия по SDAI на фоне 6-месячной терапии БПВП (в том числе ГИБП) была достигнута у 20,4%. При этом ремиссия не

развилась ни у одного из больных, имевших сочетание РА и ФМ (17,1%).

В этом плане весьма показательны данные P. Lage-Hansen и соавт. [90], которые наблюдали группу из 162 больных РА, 15,4% из которых имели признаки ФМ. Было показано, что пациенты с сочетанием РА и ФМ в 2 раза чаще требовали лечения с использованием ГИБП (64%), чем пациенты с РА без ФМ (32%). При этом активность РА по индексу DAS28 достоверно выше при сочетанной патологии: 4,4 и 2,9 ($p < 0,001$). Однако более высокая активность в данном случае определялась лишь субъективными параметрами: большим ЧБС и оценкой общего самочувствия по ВАШ.

Любопытно, что S. Silverman и соавт. [91] смогли представить большое значение проблемы сочетания РА и ФМ даже в денежном эквиваленте. Они провели расчет стоимости лечения 14 034 больных ФМ, 7965 больных РА и 331 больного, имевшего сочетание этих заболеваний. Оказалось, что средние затраты на медицинскую помощь при ФМ и РА практически не различались и составили 10 911 \$ и 10 716 \$ соответственно. При сочетании болезней затраты были почти в 2 раза больше — в среднем 19 395 \$.

Еще одним подтверждением влияния системного воспалительного процесса при РЗ на центральные механизмы боли является определение активности различных структур головного мозга (нейровизуализация) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [92–94].

Системная воспалительная реакция вызывает активацию ЦНС, причем тех ее отделов, которые ответственны за эмоциональную реакцию и психическое поведение. Этот факт был показан, в частности, в работе N. Eisenberger и соавт. [95]. Они провели внутривенную фМРТ 36 добровольцам, которым за 2 ч до исследования был внутривенно введен эндотоксин (вызывающий системный воспалительный ответ, сопровождающийся гиперпродукцией ИЛ6) или плацебо (ПЛ). Полученные результаты показали, что у добровольцев-женщин, получивших эндотоксин, повышение уровня ИЛ6 ассоциировалось с нарастанием нейронной активности в дорсальной передней поясной коре и передней островковой доле. Эти отделы участвуют в восприятии боли и формировании депрессивного поведения. Любопытно, что у добровольцев-мужчин этот эффект не наблюдался.

Очень важные данные были получены A. Schrepf и соавт. [96], которые провели функциональную и структурную МРТ у 54 больных РА. Было показано, что более высокая воспалительная активность ассоциировалась с активацией связей между нижней теменной долей, медиальной префронтальной корой и множественными сетями головного мозга. Дисфункция этих отделов связана с усталостью, болью и когнитивными нарушениями. Аналогичная нейровизуализационная картина определялась при повторном фМРТ через 6 мес. Авторы данного исследования предполагают, что активация данных областей головного мозга на фоне воспалительной активности может способствовать формированию изменений функции ЦНС, которые отмечаются при РА.

К. Wartolowska и соавт. [97] оценили фМРТ-картину у 31 пациента с РА и 25 здоровых добровольцев. Они выявили при РА изменения подкоркового серого вещества, особенно выраженные в базальных ядрах — хвостом

и прилежащем. Активация этих отделов, в том числе отвечающих за формирование эмоций, может отражать длительное восприятие боли.

Анальгетический эффект генно-инженерных биологических препаратов

В последние полтора десятилетия возможности лечения РЗ кардинальным образом изменились. В руках врачей появился чрезвычайно мощный инструмент терапевтического воздействия — «таргетные» фармакологические препараты, которые позволяют избирательно блокировать гуморальные факторы или определенные субпопуляции клеток, играющие ключевую роль в развитии иммунного воспаления. Это ГИБП, представляющие собой моноклональные антитела или растворимые рецепторы, блокирующие цитокины и рецепторные образования на поверхности клеток, а также таргетные синтетические БПВП, такие как ингибиторы Янус-киназы (JAK) [98, 99].

Их применение занимает одно из центральных мест в современной системе ведения пациентов с ИВРЗ, основанной на принципе «*Treat to Target*» («Лечение до достижения цели») и позволяющей добиться ремиссии илистойкой низкой активности. Разумеется, ГИБП рассматривается как «стратегическое» средство, использование которого может остановить прогрессирование заболевания. Поэтому оценка их эффективности носит комплексный характер и включает анализ стандартных индексов активности (таких как DAS28, SDAI, CDAI и др.), инструментальные методы определения деструкции суставов и, в идеале, динамику специфических биомаркеров, отражающих иммунные нарушения [98, 99].

С другой стороны, в реальной практике таргетная терапия назначается больным с тяжелым, агрессивным течением РЗ, у которых не было достаточного «ответа» на синтетические БПВП. Это пациенты, которые испытывают серьезные страдания, и прежде всего — выраженную боль.

Поэтому ведущие эксперты считают необходимым включать в оценку действия ГИБП и «таргетных» синтетических БПВП выраженность и скорость уменьшения симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство больных. Это так называемые «*patient-reported outcomes*» (PRO; оценка результатов лечения пациентом), где одну из принципиальных позиций занимает динамика интенсивности боли [100, 101].

Действительно, ГИБП обладают выраженным анальгетическим потенциалом. Это демонстрирует, в частности, метаанализ 17 РКИ, в которых изучалось влияние различных ГИБП (в сравнении с ПЛ и метотрексатом — МТ) на PRO при РА. Было показано, что монотерапия ингибиторами ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб — АДА, этанерцепт) и ингибитором ИЛ6 тоцилизумабом (ТЦЗ) через 24 нед привела к снижению выраженности боли в среднем на 20,17 (95% ДИ 12,33–29,73) и 31,28 (95% ДИ 18,7–45,2) мм ВАШ. Комбинированное применение с МТ ингибиторов ФНО α , абатацепта и ТЦЗ обеспечило лучший результат: боль в среднем снизилась на 32,53 (95% ДИ 13,46–52,09), 37,63 (95% ДИ 6,71–67,22) и 30,71 (95% ДИ 15,4–46,97) мм ВАШ [102].

Большой интерес в плане высокого анальгетического потенциала представляет применение ТЦЗ. Его «мишень» — ИЛ6, цитокин с выраженным провоспалительным потенциалом и множественными плейотропными эффектами, оказывающий влияние на многие функции челове-

ческого организма. Как было отмечено выше, ИЛ6 в значительной степени влияет на развитие хронической боли при РЗ, способствуя периферической и центральной сенситизации [103, 104].

ТЦЗ — как в виде монотерапии, так и в классической комбинации с МТ — показал себя эффективным БПВП, который быстро и в значительной степени подавляет системное воспаление при РА. По результатам серии международных исследований и их метаанализа, применение ТЦЗ существенно снижает активность РА и позволяет достичь клинической ремиссии [105, 106]. При этом ТЦЗ вполне ожидаемо демонстрировал выраженное обезболивающее действие.

Очень быстрый анальгетический эффект ТЦЗ был показан в РКИ III фазы RADIATE, в ходе которого 489 больных с активным РА в течение 24 нед получали ТЦЗ 4 и 8 мг/кг (внутривенные инфузии 1 раз в 4 нед) или ПЛ, в комбинации с МТ. Преимущество ТЦЗ проявилось уже в первые 2 нед после первого введения препарата: уменьшение боли в среднем составило 7; 11 и 2 мм ВАШ соответственно. К 24-й неделе терапии суммарное снижение боли составило 21,0; 32,5 и 8,6 мм соответственно [107].

Близкие данные были показаны в РКИ ROSE, в ходе которого больные активным РА, принимавшие стабильную дозу БПВП (преимущественно МТ), в течение 24 нед получали ТЦЗ 8 мг/кг ($n=412$) или ПЛ ($n=207$). Через 4 нед число больных с «ответом» ACR20 в группе ТЦЗ было достоверно выше, чем в группе ПЛ: 34 и 18%. Однако наиболее интересной частью этого исследования стала оценка в небольшой группе больных ($n=62$) динамики основных симптомов через 7 дней после первой инфузии ТЦЗ или ПЛ. Различия в динамике интенсивности боли оказались явным и достоверным: в среднем $-12,3$ и $+1,4$ мм ВАШ ($p<0,05$) [108].

Быстрый эффект ТЦЗ подтверждают данные открытого российского исследования LOPHET ($n=201$). Уже после первой инфузии препарата среднее значения индекса DAS28 снизилось с 6,7 до 4,6, SDAI — с 41,8 до 24,6, CDAI — с 39,2 до 23,6. В дальнейшем результаты лечения нарастали и достигли максимума к концу периода наблюдения (24 нед). За время лечения среднее значение интенсивности боли снизилось с 66 до 18 мм ВАШ, среднее ЧБС уменьшилось с 16 до 2 [109].

Субгрупповой анализ эффективности первого введения ТЦЗ ($n=43$) показал значительное снижение интенсивности боли в течение первых 4 нед: с 66 до 37 мм ВАШ. ЧБС за этот период уменьшилось с 13 до 8 [110].

Анальгетический потенциал ТЦЗ превосходит действие ингибиторов ФНО α . Это демонстрирует, в частности, открытое международное исследование, в ходе которого проводилось сравнение эффективности ТЦЗ и ингибиторов ФНО α у пациентов с неадекватным ответом на с-БПВП. Общую группу составили 1216 больных, 35% получали ТЦЗ, 65% — ингибиторы ФНО (этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб), большинство — в комбинации с МТ. Суммарно результат лечения был лучше при приеме ТЦЗ: например, снижение значения индекса CDAI при использовании этого препарата превосходило контроль через 24 и 52 нед на 3,48 и 4,6 ($p<0,001$). В отношении динамики боли ТЦЗ также демонстрировал преимущество в сравнении с ингибиторами ФНО α : через 24 нед интенсивность боли снизилась в среднем на 29,3 и 23,7 мм, через 52 нед — на 32,9 и 23,2 мм ($p<0,001$) [111].

ЯК-STAT и развитие хронической боли: новая «мишень» таргетной терапии

Один из ключевых ВСП связан с семейством ферментов ЯК, через которые реализуется действие многих цитокинов. Связывание цитокина с ЯК-содержащим рецептором приводит к фосфорилированию аминокислоты тирозина, входящей в структуру рецептора, и изменению его пространственной конформации, что делает возможным его контакт с фактором транскрипции — цитоплазматическим белком STAT (Signal transducer and activator of transcription). При этом, в свою очередь, происходит фосфорилирование STAT и его перемещение в ядро клетки, где он активирует транскрипцию ряда генов [8, 112].

ВСП, основанный на взаимодействии Янус-киназы JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин-киназы TYR2, а также 7 белков STAT — STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6, осуществляет передачу биологического сигнала от множества мембранных рецепторов цитокинов (как про-, так и противовоспалительных) и факторов роста. Тем самым путь ЯК-STAT принимает участие в регуляции самых различных биологических процессов, проходящих в организме: иммунных реакциях, пролиферации и дифференциации клеток, апоптоза, синтеза нейромедиаторов и др. [8, 112–114].

Контроль выраженности и длительности активности ВСП ЯК-STAT осуществляется различными эндогенными механизмами, которые включают блокаду рецепторного канала ЯК микровезикулами с последующим разрушением этого фермента протеазами, связь с особыми белками — регуляторами SOCS (suppressor of cytokine signaling), посттрансляционными модификациями STAT-белков и дефосфорилированием с помощью протеинтирозинфосфатаз (PTP) [8, 112–114].

ВСП ЯК-STAT играет важнейшую роль в активации воспалительного каскада, в том числе связанного с нейrogenным воспалением, пролиферации астроцитов и микроглиальных клеток и синтезе последними ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , нейротрофических факторов и медиаторов воспаления, таких как ПГЕ2 [115–118].

В отличие от ФНО α и ИЛ1 β , влияние которых реализуется через другие ВСП, путь ЯК-STAT критически важен для реализации провоспалительного эффекта ИЛ6. Специфический рецептор ИЛ6 gp130 индуцирует JAK1- и JAK2-опосредованное фосфорилирование STAT1 и STAT3. При этом STAT3 выполняет передачу провоспалительного стимула ИЛ6 в клетках спинного мозга и ЦНС. Так, на биологических моделях было показано, что блокада активности ЯК-STAT3 препятствовала значительному снижению болевого порога и развитию механической аллодинии, вызванной интратекальным введением ИЛ6. Таким образом, активация ВСП ЯК-STAT может рассматриваться как один из ключевых моментов развития ЦС при ИВРЗ, при которых отмечается значительное повышение продукции ИЛ6 [8, 119, 120].

Соответственно, блокада данного ВСП позволяет в значительной степени снижать активность иммунного воспаления и препятствовать развитию цитокин-опосредованного механизма хронизации боли. В связи с этим большой интерес представляет оценка анальгетического потенциала ингибиторов ЯК, которые активно используются для лечения ИВРЗ — РА и ПсА [121].

Наиболее известным представителем этой лекарственной группы является тофацитиниб (ТОФА) — обратимый селективный ингибитор JAK1/3 и TYK2. Для изучения клинических достоинств ТОФА была проведена серия РКИ и открытых исследований, в которых он сравнивался с ПЛ и ГИБП при активном РА. Результаты этих работ представлены в нескольких метаанализах и методических обзорах. Согласно полученным данным, ТОФА в стандартной дозировке (5 мг 2 раза в день) — как в качестве монотерапии, так и в комбинации с МТ и другими БПВП — существенно превосходил по снижению активности РА (критерии ответа ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, HAQ и др.) ПЛ и как минимум не уступал по этим параметрам ГИБП [112, 122–124]. ТОФА обладает удовлетворительным профилем безопасности. По данным S. Cohen и соавт. [125], недавно представивших метаанализ 19 исследований ТОФА при РА (n=6194, суммарно 19 406 пациенто-лет), этот препарат может повышать риск развития онкологических заболеваний и оппортунистических инфекций (герпес, туберкулез). Однако этот риск соответствует аналогичному при использовании большинства ГИБП.

ТОФА показал себя эффективным средством для лечения ПсА [126]. Недавно опубликованный обзор T.S. Wang и T.F. Tsai [127] представляет данные РКИ III фазы OPAL BROADEN, OPAL BEYOND и открытого исследования OPAL BALANCE, в которых ТОФА в дозе 5 и 10 мг 2 раза в день сравнивался с ПЛ и АДА. Число больных, получавших ТОФА, в РКИ составило 475, АДА — 106, ПЛ — 236. Открытое исследование включало 680 больных, получавших ТОФА. Суммарно эффективность ТОФА была достоверно выше, чем ПЛ, и не уступала ингибитору ФНО: ACR20 через 2 мес был достигнут у 47,0–69,5; 23,7–33,3 и 51,9% соответственно. Кроме влияния на общую активность, ТОФА снижает выраженность периферических артритов, кожного псориаза, энтезопатии и дактилита.

Однако в свете проблемы, которая обсуждается в настоящем обзоре, наибольший интерес представляют данные, касающиеся влияния ТОФА на боль. И такая информация имеется в ряде публикаций, в которых оценивается эффективность этого препарата согласно «результатам лечения по мнению пациента». Так, E. Voese и соавт. [128] провели метаанализ 11 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ТОФА в различных дозах в виде монотерапии или в комбинации с БПВП (n=4901), с ПЛ, БПВП и АДА (n=785), и одного длительного,

48-месячного открытого исследования ТОФА (n=4102) при РА (рис. 2). Было показано, что по выраженности обезболивающего эффекта ТОФА превосходил ПЛ и АДА. Так, через 12 нед лечения уменьшение боли (по ВАШ) на фоне приема ТОФА 5 мг 2 раза в день составило 45–54%, АДА — 30–32%, ПЛ — 15–29%.

G. Wallenstein и соавт. [129] оценили влияние ТОФА на боль в двух РКИ, где этот препарат использовался в качестве монотерапии и в комбинации с БПВП и сравнивался с ПЛ. Уже через 2 нед лечения различия в обезболивающем эффекте были значимы: на фоне приема ТОФА 5 мг 2 раза в день в качестве монотерапии интенсивность боли снизилась на 12 мм, при комбинированной терапии — на 17 мм; в группах ПЛ — на 7,5 и 8 мм ВАШ.

Весьма показательны данные J. Kremer и соавт. [130], которые сравнили эффективность трех доз ТОФА и ПЛ у 264 больных активным РА с неадекватным ответом на МТ или ГИБП. При использовании ТОФА 5 мг 2 раза в день уменьшение боли через 6 нед терапии составило 34,2 мм, ПЛ — только 9,9 мм ВАШ. Важно отметить, что значимое улучшение состояния (ACR20) на фоне приема ТОФА было отмечено уже в первые дни лечения: через 7 дней — у 27%, через 14 дней — у 50% (в группе ПЛ — 11 и 20%).

Заключение

Эффективный контроль хронической боли — одна из наиболее важных и сложных задач, возникающих при ведении больных с ИВРЗ. Патогенез хронической боли связан с различными механизмами, среди которых большое значение придается феномену ЦС. Его развитие определяется нейропластическими изменениями в нейронах задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов нервной системы, возникающими на фоне длительно существующей ноцицептивной боли и системного воспаления. Эти изменения связаны с реакцией нейроглии, локальной гиперпродукцией цитокинов, медиаторов воспаления и нейротрофических факторов («нейрогенное воспаление»). Биологическая основа ЦС — повышение чувствительности ноцицептивной системы к болевым и неболевым стимулам, вызванное активацией ряда цитоплазматических каналов нейронов и изменением их трансмембранного потенциала, а также нарушением баланса нейромедиаторов. Подтверждением наличия ЦС является нередкое развитие у больных РА и ПсА «распространенной боли», а также вторичной фибромиалгии. Эффективная терапия синтетическими и биологическими БПВП способна снижать интенсивность хронической боли при РЗ. Особый интерес представляет участие в патогенезе ЦС внутриклеточного сигнального пути, связанного с системой JAK-STAT. Это возможная «мишень» для фармакотерапии боли при ИВРЗ и дополнительное обоснование для использования ингибиторов JAK, таких как ТОФА, в комплексной терапии РА и ПсА.

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.

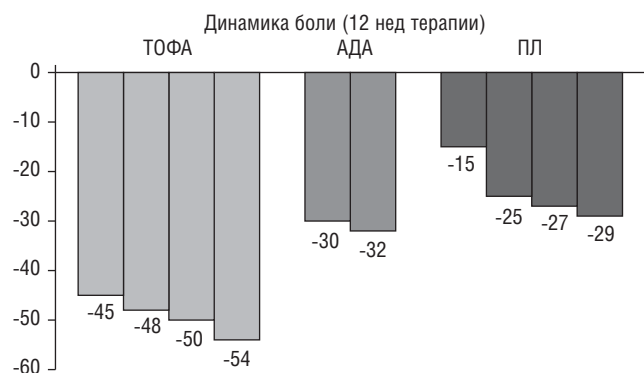


Рис. 2. Анальгетический эффект ТОФА в сравнении с ПЛ и АДА (метаанализ 12 исследований при РА, адаптировано из работы E. Voese и соавт. [128])

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Лила АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685-91 [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):685-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
- Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4
- Borenstein D, Altman R, Bello A, et al. American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):590-9. doi: 10.1002/acr.20005
- Eriksson JK, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):648-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204080. Epub 2013 Dec 9.
- Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311. Epub 2014 Jan 9.
- Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis – results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):766-74. doi: 10.1002/pds.4202. Epub 2017 Mar 26.
- Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets – A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
- Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353
- Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):789-99. doi: 10.1080/14397595.2017.1416940. Epub 2018 Jan 11.
- Kilic G, Kilic E, Nas K, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with psoriatic arthritis: is a new disease activity index required? *Rheumatol Int*. 2019 Jan;39(1):73-81. doi: 10.1007/s00296-018-4201-3. Epub 2018 Nov 13.
- Van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kuijk MGH, et al. Ideal target for psoriatic arthritis? Comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;77(2):251-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211998
- Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
- Kato J, Svensson CI. Role of extracellular damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) as mediators of persistent pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:251-79. doi: 10.1016/bs.pmbts.2014.11.014. Epub 2015 Jan 30.
- Zhang H, Li F, Li WW, et al. The inflammasome as a target for pain therapy. *Br J Anaesth*. 2016 Dec;117(6):693-707.
- Smith-Edwards KM, DeBerry JJ, Saloman JL, et al. Profound alteration in cutaneous primary afferent activity produced by inflammatory mediators. *Elife*. 2016 Nov 2;5. pii: e20527. doi: 10.7554/eLife.20527
- Lukacs M, Haanes KA, Majlath Z, et al. Dural administration of inflammatory soup or Complete Freund's Adjuvant induces activation and inflammatory response in the rat trigeminal ganglion. *J Headache Pain*. 2015;16:564. doi: 10.1186/s10194-015-0564-y. Epub 2015 Sep 2.
- Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Oct;16(5):603-10. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
- Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
- Gouin O, L'Heronelle K, Lebonvallet N, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*. 2017 Sep;8(9):644-61. doi: 10.1007/s13238-017-0395-5. Epub 2017 Mar 31.
- Habib AM, Wood JN, Cox JJ. Sodium channels and pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:39-56. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2_3
- Lahoria R, Pittcock SJ, Gadoth A, et al. Clinical-pathologic correlations in voltage-gated Kv1 potassium channel complex-subtyped autoimmune painful polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2017 Apr;55(4):520-5. doi: 10.1002/mus.25371. Epub 2017 Feb 13.
- Sekiguchi F, Tsubota M, Kawabata A. Involvement of Voltage-Gated Calcium Channels in Inflammation and Inflammatory Pain. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(8):1127-34. doi: 10.1248/bpb.b18-00054
- Hong L, Pathak MM, Kim IH, et al. Voltage-sensing domain of voltage-gated proton channel Hv1 shares mechanism of block with pore domains. *Neuron*. 2013 Jan 23;77(2):274-87. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.013
- Deval E, Gasull X, Noël J, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther*. 2010 Dec;128(3):549-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.08.006. Epub 2010 Aug 31.
- Gong N, Park J, Luo ZD. Injury-induced maladaptation and dysregulation of calcium channel $\alpha 2 \delta$ subunit proteins and its contribution to neuropathic pain development. *Br J Pharmacol*. 2018 Jun;175(12):2231-43. doi: 10.1111/bph.13930. Epub 2017 Aug 1.
- Palhares MR, Silva JF, Rezende MJS, et al. Synergistic antinociceptive effect of a calcium channel blocker and a TRPV1 blocker in an acute pain model in mice. *Life Sci*. 2017 Aug 1;182:122-8. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.018. Epub 2017 Jun 16.
- Richter F, Natura G, Loeser S, et al. Tumor necrosis factor (TNF) causes persistent sensitization of joint nociceptors for mechanical stimuli. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3806-14. doi: 10.1002/art.27715
- Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, et al. Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res*. 1994;654:15-26. doi: 10.1016/0006-8993(94)91566-0
- Ebbinghaus M, Uhlig B, Richter F, et al. The role of interleukin-1 β in arthritic pain: main involvement in thermal but not in mechanical hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3897-907. doi: 10.1002/art.34675
- Richter F, Natura G, Ebbinghaus M, et al. Interleukin-17 sensitizes joint nociceptors for mechanical stimuli and contributes to arthritic pain through neuronal IL-17 receptors in rodents. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4125-34. doi: 10.1002/art.37695
- Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216-41. doi: 10.1002/ejp.1140. Epub 2017 Nov 5.

33. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, et al. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron*. 2018 Dec 19;100(6):1292-311. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.009
34. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg*. 2007;104:949-54. doi: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
35. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1321-7. doi: 10.1378/chest.125.4.1321
36. Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis. *Transl Psychiatry*. 2017 May 30;7(5):e1138. doi: 10.1038/tp.2017.112
37. Wakabayashi H, Kato S, Nagao N, et al. Interleukin-6 Inhibitor Suppresses Hyperalgesia Without Improvement in Osteoporosis in a Mouse Pain Model of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2019 Jan 21. doi: 10.1007/s00223-019-00521-4 [Epub ahead of print].
38. Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, et al. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2233-42. doi: 10.1002/art.34384
39. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*. 2008 May 14;28(20):5189-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008
40. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat*. 2002 Jun;200(6):629-38. doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00064.x
41. Eskilsson A, Mirrasekhian E, Dufour S. Immune-induced fever is mediated by IL-6 receptors on brain endothelial cells coupled to STAT3-dependent induction of brain endothelial prostaglandin synthesis. *J Neurosci*. 2014 Nov 26;34(48):15957-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3520-14.2014
42. König C, Morch E, Eitner A. Involvement of Spinal IL-6 Trans-Signaling in the Induction of Hyperexcitability of Deep Dorsal Horn Neurons by Spinal Tumor Necrosis Factor-Alpha. *J Neurosci*. 2016 Sep 21;36(38):9782-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4159-15.2016
43. Wilhelms DB, Kirilov M, Mirrasekhian E. Deletion of prostaglandin E2 synthesizing enzymes in brain endothelial cells attenuates inflammatory fever. *J Neurosci*. 2014 Aug 27;34(35):11684-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1838-14.2014
44. Garbuzova-Davis S, Ehrhart J, Sanberg PR, Borlongan CV. Potential Role of Humoral IL-6 Cytokine in Mediating Pro-Inflammatory Endothelial Cell Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 31;19(2). pii: E423. doi: 10.3390/ijms19020423
45. Rochford KD, Cummins PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. *Biochem Soc Trans*. 2015 Aug;43(4):702-6. doi: 10.1042/BST20140319. Epub 2015 Aug 3.
46. George MD, Giles JT, Katz PP, et al. Impact of Obesity and Adiposity on Inflammatory Markers in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec;69(12):1789-98. doi: 10.1002/acr.23229. Epub 2017 Nov 6.
47. Dar L, Tiosano S, Watad A, et al. Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? *Int J Clin Pract*. 2018 Jan;72(1). doi: 10.1111/ijcp.13045. Epub 2017 Dec 12.
48. Mullen M, Gonzalez-Perez RR. Leptin-Induced JAK/STAT Signaling and Cancer Growth. *Vaccines (Basel)*. 2016 Jul 26;4(3). pii: E26. doi: 10.3390/vaccines4030026
49. Abella V, Scotece M, Conde J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Feb;13(2):100-9. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209. Epub 2017 Jan 5.
50. Chang KT, Lin YL, Lin CT, et al. Leptin is essential for microglial activation and neuropathic pain after preganglionic cervical root avulsion. *Life Sci*. 2017 Oct 15;187:31-41. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.016. Epub 2017 Aug 16.
51. Fatel ECS, Rosa FT, Simao ANC, Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Aug 15;58(1):25. doi: 10.1186/s42358-018-0026-8
52. Hozumi J, Sumitani M, Nishizawa D, et al. Resistin Is a Novel Marker for Postoperative Pain Intensity. *Anesth Analg*. 2018 Apr 11. doi: 10.1213/ANE.0000000000003363 [Epub ahead of print].
53. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014 Dec;38(12):2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9. Epub 2014 Jul 9.
54. Da Cruz Fernandes IM, Pinto RZ, Ferreira P, Lira FS. Low back pain, obesity, and inflammatory markers: exercise as potential treatment. *J Exerc Rehabil*. 2018 Apr 26;14(2):168-74. doi: 10.12965/jer.1836070.035. eCollection 2018 Apr.
55. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Dec;15(1):21-32. doi: 10.1038/s41574-018-0096-z
56. Agarwal V, Singh R, Wiclaw, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. doi: 10.1007/s10067-007-0804-x. Epub 2007 Dec 15.
57. Karaca Umay E, Gurcay E, Karsli PB, Cakci A. Sensory disturbance and polyneuropathy in rheumatoid arthritis patients with foot deformity. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 May-Jun;56(3):191-7. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.010. Epub 2015 Sep 8.
58. Sim MK, Kim DY, Yoon J, et al. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms. *Ann Rehabil Med*. 2014 Apr;38(2):249-55. doi: 10.5535/arm.2014.38.2.249. Epub 2014 Apr 29.
59. Филатова ЕС, Эрдес ШФ. Полиневропатия при ревматоидном артрите: значение в патогенезе болевого синдрома. Русский медицинский журнал. 2017;(7):470-3 [Filatova ES, Erdes ShF. Polyneuropathy in rheumatoid arthritis: importance in the pathogenesis of pain syndrome. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2017;(7):470-3 (In Russ.)]
60. Narayanaswami P, Chapman KM, Yang ML, Rutkove SB. Psoriatic arthritis-associated polyneuropathy: a report of three cases. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2007 Sep;9(1):248-51. doi: 10.1097/CND.0b013e31814839d6
61. Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, et al. Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:434109. doi: 10.1155/2015/434109. Epub 2015 Jul 21.
62. Wang D, Couture R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2014 Apr 5;728:59-66. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.057. Epub 2014 Feb 6.
63. Greig M, Tesfaye S, Selvarajah D, Wilkinson ID. Insights into the pathogenesis and treatment of painful diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:559-78. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00037-0
64. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jan 23. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675 [Epub ahead of print].
65. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, et al. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jan 15. pii: jrheum.180668. doi: 10.3899/jrheum.180668 [Epub ahead of print].
66. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):677-98. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.008. Epub 2015 Sep 5.
67. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512-21 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: diagnosis and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(5):512-21]

- ders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):512-21 [In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
68. Liberman AC, Trias E, da Silva Chagas L, et al. Neuroimmune and Inflammatory Signals in Complex Disorders of the Central Nervous System. *Neuroimmunomodulation*. 2018 Dec 5:1-25. doi: 10.1159/000494761 [Epub ahead of print].
69. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(7):732-42. doi: 10.2174/1570159X14666151208113700
70. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targets*. 2014 May;18(5):495-512. doi: 10.1517/14728222.2014.888417. Epub 2014 Feb 19.
71. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25;150(3):736-44. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004. Epub 2013 Jul 17.
72. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2.
73. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):339-54. doi: 10.1007/s40265-018-0866-x
74. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017 Sep 25;10:2287-98. doi: 10.2147/JPR.S144066. eCollection 2017.
75. Clark J, Nijs J, Yeowell G, Goodwin PC. What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):487-500.
76. Martins Rocha T, Pimenta S, Bernardo A, et al. Determinants of non-nociceptive pain in Rheumatoid Arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2018 Oct-Dec;43(4):291-303.
77. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014. eCollection 2017.
78. Lee YC, Bingham CO 3rd, Edwards RR, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb;70(2):197-204. doi: 10.1002/acr.23266
79. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1977-85. doi: 10.3899/jrheum.130493. Epub 2013 Nov 1.
80. Bilberg A, Bremell T, Bjersing J, Mannerkorpi K. High prevalence of widespread pain in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018 Nov;47(6):447-54. doi: 10.1080/03009742.2018.1447683. Epub 2018 Jul 5.
81. Kapoor SR, Hider SL, Brownfield A. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S88-91. Epub 2012 Jan 3.
82. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266
83. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):511-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001. Epub 2017 Mar 12.
84. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Epub 2016 Jul 4.
85. Provan SA, Austad C, Halsaa V, et al. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis. A 10-year follow-up study, results from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jan 8 [Epub ahead of print].
86. Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588. eCollection 2017.
87. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079
88. Lee YC, Lu B, Boire G, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):949-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201506. Epub 2012 Jul 11.
89. Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Dec;37(12):2035-42. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4. Epub 2017 Sep 5.
90. Lage-Hansen PR, Chrysidis S, Lage-Hansen M, et al. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jan;45(1):45-8. doi: 10.3109/03009742.2015.1046484. Epub 2015 Jul 16.
91. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, et al. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2009 Apr;25(4):829-40. doi: 10.1185/03007990902728456
92. Fuggle NR, Howe FA, Allen RL, et al. New insights into the impact of neuro-inflammation in rheumatoid arthritis. *Front Neurosci*. 2014 Nov 6;8:357. doi: 10.3389/fnins.2014.00357. eCollection 2014.
93. Jones AK, Huneke NT, Lloyd DM, et al. Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):557-67. doi: 10.1007/s11926-012-0287-x
94. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, et al. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 Jan;117(1):123-31. doi: 10.1007/s00702-009-0339-1. Epub 2009 Nov 25.
95. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT, et al. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):881-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.040. Epub 2009 Apr 17.
96. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Jun 8;9(1):2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0
97. Wartolowska K, Hough MG, Jenkinson M, et al. Structural changes of the brain in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):371-9. doi: 10.1002/art.33326
98. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4-8 [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
99. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
100. Her M, Kavanaugh A. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 May;24(3):327-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283521c64
101. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jul;30(7):1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328. Epub 2014 Apr 9.
102. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheuma-

- toid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs — a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jul 3;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
103. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Oct;2(5):247-56. doi: 10.1177/1759720X10378372
104. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):43-52. doi: 10.1002/art.27740
105. Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, et al. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 22;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9
106. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):458-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001. Epub 2013 Nov 18.
107. Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1860-9. Epub 2012 Jun 28.
108. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26.
109. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104-10 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635
110. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Александрова ЕН и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):11-6 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Aleksandrova EN, et al. Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):11-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55
111. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1484-94. doi: 10.1002/acr.23303. Epub 2017 Sep 6.
112. 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
113. Yan Z, Gibson SA, Buckley JA, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity in neuroinflammatory diseases. *Clin Immunol*. 2018 Apr;189:4-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.014. Epub 2016 Oct 3.
114. 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 Apr;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
115. Liu Y, Gibson SA, Benveniste EN, Qin H. Opportunities for Translation from the Bench: Therapeutic Intervention of the JAK/STAT Pathway in Neuroinflammatory Diseases. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(6):505-27. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2016015517
116. Tsuda M, Kohro Y, Yano T, et al. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1127-39. doi: 10.1093/brain/awr025. Epub 2011 Mar 2.
117. Dominguez E, Rivat C, Pommier B, et al. JAK/STAT3 pathway is activated in spinal cord microglia after peripheral nerve injury and contributes to neuropathic pain development in rat. *J Neurochem*. 2008 Oct;107(1):50-60. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05566.x. Epub 2008 Jul 12.
118. Ding CP, Guo YJ, Li HN, et al. Red nucleus interleukin-6 participates in the maintenance of neuropathic pain through JAK/STAT3 and ERK signaling pathways. *Exp Neurol*. 2018 Feb;300:212-21. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.11.012. Epub 2017 Nov 26.
119. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jun;34:75-82. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.008. Epub 2015 Mar 6.
120. Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, Nakajima K. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *JAKSTAT*. 2013 Oct 1;2(4):e25763. doi: 10.4161/jkst.25763. Epub 2013 Jul 22.
121. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jun;10(5-6):117-27. doi: 10.1177/1759720X18776224. Epub 2018 May 19.
122. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012183
123. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249. doi: 10.1155/2017/8417249. Epub 2017 Mar 9.
124. Zhang X, Liang F, Yin X, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):165-73. doi: 10.1007/s10067-013-2452-7. Epub 2014 Jan 4.
125. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1253-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31.
126. 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 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
127. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017 Nov;9(14):1153-63. doi: 10.2217/imt-2017-0087. Epub 2017 Oct 2.
128. Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, et al. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis — review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2016 Jan 14;7:1-12. doi: 10.2147/PROM.S62879. eCollection 2016.
129. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):430-42. Epub 2016 Apr 28.
130. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567

Регистры псориатического артрита. Обзор литературы

Колтакова А.Д.

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

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

Контакты: Анастасия Дмитриевна Колтакова;
koltakova.a.d@gmail.com

Contact:
Anastasia Koltakova;
koltakova.a.d@gmail.com

Поступила 14.02.19



Колтакова А.Д. –
младший научный сотрудник
лаборатории диагностики
и инновационных методов лечения
псориатического артрита
(научный руководитель –
д.м.н. Т.В. Коротаева)

Наблюдательные когортные исследования являются эффективным способом изучения хронических заболеваний, в том числе псориатического артрита, в клинической практике. Один из инструментов, обеспечивающих проведение таких исследований, – регистры, в которых аккумулируются данные, связанные с различными аспектами заболевания и фармакотерапией. В настоящем обзоре представлена информация об основных регистрах больных псориатическим артритом.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; регистр; когортные наблюдательные исследования.

Для ссылки: Колтакова А.Д. Регистры псориатического артрита. Обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):210–217.

REGISTERS OF PSORIATIC ARTHRITIS. LITERATURE REVIEW

Koltakova A.D.

Observational cohort investigations are an effective way to study chronic diseases, including psoriatic arthritis, in clinical practice. One of the tools to support such research is registers that collect data related to various aspects of the disease and pharmacotherapy. This review provides information on the main registers of patients with psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; register; cohort observational studies.

For reference: Koltakova AD. Registers of psoriatic arthritis. Literature review. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):210–217 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-210-217

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, часто ассоциированное с псориазом, относящееся к группе периферических спондилоартритов (СпА). ПсА снижает качество жизни (КЖ) пациентов, негативно влияет на их психологическое состояние и социальную адаптацию, сопровождается ограничением трудоспособности и широким спектром коморбидной патологии [1].

Важнейший способ изучения различных заболеваний, включая ПсА, – наблюдательные когортные исследования, которые позволяют составить наиболее полный «портрет» пациента как в момент включения, так и в режиме динамического наблюдения [2].

Одним из инструментов для проведения таких исследований являются регистры, которые представляют собой унифицированную

систему сбора демографических, социально-экономических, клинических, генетических данных, а также сведений о распространенности коморбидных заболеваний, характере, эффективности и безопасности различных вариантов фармакотерапии. В клинической практике данные регистров используют как для научных, так и для практических целей, они помогают оценить качество оказания медицинской помощи, спланировать лекарственное обеспечение пациентов, что крайне актуально в эпоху расширения спектра таргетной биологической терапии в лечении больных ПсА [3–6]. В современных регистрах сбор данных осуществляется в электронном виде по стандартизированному протоколу в установленные сроки, при этом основными критериями включения являются достоверный диагноз и желание пациента участвовать в таком наблюдении.

Клинические регистры

В 1978 г. D.D. Gladman и соавт. в университете Торонто (Канада) одними из первых приступили к формированию крупной наблюдательной когорты больных ПсА, которая к настоящему времени насчитывает 1450 пациентов [7]. В рамках этого регистра больные каждые 6–12 мес в соответствии со стандартным протоколом проходят клиническое и лабораторное обследование, оценку функциональных и психологических возможностей по опросникам HAQ (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (Surveys to Measure Both Mental & Physical Health), шкале усталости, которые относят к субъективным параметрам оценки здоровья пациентом. Раз в 2 года выполняется рентгенологическое обследование кистей, стоп и позвоночника. Ранее ПсА считался медленнопрогрессирующим, мало распространенным заболеванием. Первый анализ 220 пациентов показал, что у 40% из них обнаружен деформирующий эрозивный полиартрит, причем у 17% было поражено пять и более суставов. При этом у большинства больных изменения на рентгенограммах суставов кистей и стоп соответствовали 3-й и 4-й стадии в сочетании с выраженными функциональными нарушениями. В дальнейшем были проанализированы данные 625 пациентов, установлены предикторы клинических повреждений, что признавалось при ограничении подвижности суставов более чем на 20%, наличии анкилозов, остеолитов и рентгенологической деструкции: возраст, время первого обращения в клинику, СОЭ, число болезненных и припухших суставов во время предшествующего визита, а также число деформированных суставов во время предшествующего визита. Длительность артрита оказывала влияние на клиническое прогрессирование заболевания. Интересно, что к моменту анализа данных 24,3% больных не лечились, 30,6% применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 40,5% — базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и 4,6% — стероиды. Авторы впервые сделали вывод о необходимости активно лечить пациентов как можно раньше, т. е. до того момента, когда появятся необратимые изменения суставов [7, 8]. В рамках данной когорты была проанализирована возможность достижения ремиссии у больных ПсА, которая определялась довольно строго — отсутствие клинических признаков воспаления в суставах в течение трех и более последовательных визитов. Ремиссия наблюдалась у 17,6% пациентов, ее средняя продолжительность составила 2,6 года. Однако у 52% пациентов обострение ПсА наблюдалось в среднем уже через 1,8 года. При этом ремиссия ассоциировалась с мужским полом, ограниченным числом воспаленных суставов и меньшими функциональными нарушениями к моменту обращения в клинику [9]. L. Coates и соавт. [10] на той же когорте пациентов (данные о 344 пациентах) проанализировали частоту достижения минимальной активности заболевания (МАЗ). Оказалось, что в течение 12 мес наблюдения МАЗ отмечалась у 34% больных. Среди тех, кто достиг МАЗ, 40% применяли только БПВП, а 46% — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При этом использование ГИБП повышает шансы достичь МАЗ. Интересно, что улучшение кожных изменений (псориаз) не всегда ассоциировалось с улучшением артрита, энтезита и КЖ даже при достижении статуса МАЗ. Показано, что у пациентов в статусе МАЗ отсутствие рентгенологического прогрессирования в суставах

наблюдалось чаще, чем среди пациентов, не достигших МАЗ, — в 61 и 51% случаев соответственно [10]. Отмечено, что наличие дактилита является фактором появления эрозивных изменений в суставах [11], что в дальнейшем было подтверждено в рамках более поздних наблюдений.

Поражение позвоночника (спондилит) встречалось в начале наблюдения в 25% случаев и в течение последующих 10 лет — еще у 15% больных. Предикторами аксиального поражения являлись тяжелый периферический артрит и наличие HLA-B27-антигена [12–14].

Анализ полученных данных показал, что ПсА приводит к снижению КЖ. Многие больные имеют выраженную утомляемость, которая проявляется в дебюте заболевания [15, 16].

У больных ПсА, по сравнению с общей популяцией, отмечается повышение кардиоваскулярного риска, которое ассоциируется с наличием сахарного диабета, гиперлипидемии и высоких значений индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [17]. Показано, что ПсА сопровождается повышением стандартного показателя смертности в 1,59 раза для женщин и в 1,65 раза для мужчин по сравнению с популяцией. При этом лидирующей причиной смертности оказались сердечно-сосудистые заболевания. В дальнейшем было показано, что повышение смертности тесно связано с активностью воспалительного процесса (СОЭ) и ассоциировалось с женским полом [17, 18]. При ПсА чаще, чем в популяции, встречается повышение уровня мочевой кислоты, у части больных выявляются аутоантитела [19, 20].

Установлено, что метотрексат (МТ) не предупреждает деструкцию суставов, тем не менее его назначение в высоких дозах и на ранних сроках заболевания приводило к лучшим результатам [21–23]. Препараты золота, аминокислотные препараты, сульфасалазин и азатиоприн при ПсА не были эффективны [24–27]. Необходимо отметить, что в дальнейшем указанные лекарственные средства, кроме сульфасалазина, не были включены в рекомендации по терапии ПсА. В рамках данной наблюдательной когорты впервые в реальной практике был получен опыт применения инфликсимаба (ИНФ) при рефрактерном к традиционным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам (с-БПВП) ПсА. Терапия ИНФ в течение 12 мес у таких больных приводила к значимому регрессу псориаза и, в меньшей степени, артрита [28].

Ранняя диагностика ПсА у больных остается важной научно-практической задачей, которая может быть решена в том числе и в рамках когортных исследований. Псориаз является надежным клиническим маркером развития ПсА у этой категории больных, однако иммунологические маркеры пока не выявлены. В связи с этим на базе наблюдательного регистра в г. Торонто дополнительно была создана когорта больных псориазом без артрита, где проводится изучение ранних форм ПсА с учетом данных геномики, транскриптомики, протеомики, инструментальных и клинических методов исследования. Предварительные данные показали, что регулярный мониторинг больных псориазом на наличие признаков ПсА повысил выявляемость заболевания, а артралгии и усталость пациентов предшествовали его развитию за несколько лет. Обнаружено, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), остеопротегерина, матриксной металлопротеиназы 3 и отношение С-пропептида коллагена II типа к коллагену фрагмента неопитота

COL 2-3/4 C (long mono) (CPII: отношение C2C) являлись независимыми биомаркерами развития ПсА у больных псориазом. В настоящее время исследования продолжают-ся [29, 30].

В 1994 г. S.M. Jones и соавт. [31] в рамках наблюдательного исследования охарактеризовали клинические варианты ПсА. У 100 обследованных больных выделено 6 клинических фенотипов: моноартрит, дистальная форма, олигоартрит, полиартрит, спондилит и мутилирующий артрит. Показано, что почти у половины пациентов в ходе наблюдения клиническая форма заболевания менялась, поражение ногтей встречалось в 67% случаев, чаще — у пациентов с вовлечением дистальных межфаланговых суставов. Отмечено, что тяжесть псориаза и поражение ногтей не коррелировали с тяжестью суставного процесса и функциональным статусом больных. Выявленная связь между псориазической ониходистрофией и артритом дистальных межфаланговых суставов впервые объяснена анатомо-топографической близостью этих структур, и это позволило предположить, что к повреждению ногтевой пластины и сустава приводит общий локальный воспалительный процесс [31]. Интересно отметить, что в дальнейшем этот факт нашел объяснение в рамках концепции «энтезального органа», где с помощью МРТ-визуализации были выявлены зоны воспаления (отек костного мозга) в местах прилегания ногтевой пластины и сухожилия сгибателя пальца. В дальнейшем показано, что такие изменения у больных псориазом нередко являются первым признаком развития ПсА. В рамках этого исследования выполнен анализ факторов прогрессирования заболевания за 5 лет и смертности больных. Оказалось, что из 100 пациентов 9 человек умерли, у многих увеличилось число пораженных суставов, выявлена ассоциация между повышением вязкости крови на начальном визите и прогрессированием заболевания через 5 лет. Однако отмечено, что смертность у больных ПсА не отличалась от таковой в общей популяции Великобритании. Изучена распространенность HLA-DRB1 — «общего эпитопа» (Shared Epitope- SE), который связывают с ревматоидным артритом (РА), у больных ПсА, она была схожа с таковой в общей популяции. Тем не менее у носителей SE-аллелей достоверно чаще развивались эрозивные изменения суставов [32–34].

CORRONA (The Consortium Of Rheumatology Researchers Of North America) — национальный регистр США, с 2002 г. собирающий информацию о ревматических заболеваниях (РА, ПсА, СпА, псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника). В эту базу данных включаются параметры, которые оценивают сам пациент и клиницист, а также лабораторные данные, в том числе: суставной счет, визуальные аналоговые шкалы (ВАШ), острофазовые показатели, ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), mHAQ (модифицированный HAQ), EQ5D, вредные привычки, демографические параметры, терапию (с данными о ее начале, окончании и причинах прерывания или переключения на другие препараты).

При анализе полученных данных было показано, что наличие дактилитов и энтезитов у больных ПсА, а также большая площадь поражения псориазом [Body Surface Area (BSA) >3%] ассоциировались с более высокой активностью заболевания [35, 36]. У пациентов с псориазом ногтей отмечены более высокая активность заболевания и снижение КЖ [37].

Показано, что поражение позвоночника (спондилит) часто ассоциировалось с наличием энтезитов, среднетяжелого и тяжелого псориаза, высокой активностью заболевания у лиц молодого возраста, часто в сочетании с психологическими нарушениями (депрессия) и снижением КЖ [38].

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что, по сравнению с пациентами с РА, больные ПсА имеют больший риск развития дислипидемии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Выявлена ассоциация между дислипидемией и периферическим артритом у больных ПсА [39–41].

В ходе того же исследования у больных РА и ПсА была изучена переносимость МТ и лефлуномида в режиме монотерапии или в комбинации друг с другом с фокусом на гепатотоксичность. Отмечено, что у больных ПсА, получающих МТ, в 2–3 раза чаще, чем у больных РА, повышался уровень печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В то же время при лечении лефлуномидом повышение концентрации АЛТ и АСТ регистрировалось с одинаковой частотой. При этом МТ назначался при ПсА в 2 раза чаще, чем при РА. Наиболее высокий риск повышения уровней АЛТ и АСТ был отмечен у больных ПсА, получавших комбинированную терапию МТ (≥ 10 мг/нед) и лефлуномидом [42].

Не наблюдалось статистически значимых различий при сопоставлении эффективности комбинированной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) и с-БПВП (преимущественно МТ) и монотерапии ингибиторами ФНО α [43]. Чем больше у пациента в анамнезе использовалось препаратов, в том числе ГИБП, для лечения ПсА и псориаза, тем меньше отмечалась «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α [44]. Эффективность переключения с одного ГИБП на другой зависела от тяжести суставного поражения и показателей субъективной оценки здоровья пациентом до смены ГИБП [45].

Среди 1832 пациентов, получавших в среднем в течение 10 мес ингибиторы ФНО α , включая ИНФ, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаб пэггол, ремиссии достигли лишь 14%, а низкой активности заболевания — 37% больных. Ремиссия реже наблюдалась у женщин, а также у пациентов с ожирением и гипертонической болезнью. Пациенты, получавшие ранее терапию ГИБП, а также имевшие высокие значения оценки боли по ВАШ и CDAI, реже достигали МА3. Применение МТ совместно с ингибиторами ФНО α на влияло на частоту достижения МА3 [46]. После достижения МА3 и отмены терапии ингибиторами ФНО α у 73% больных в течение 8 мес отмечался рецидив заболевания вне зависимости от приема с-БПВП [47].

В 2014 г. в Турции создан регистр PsArt-ID (Psoriatic Arthritis — International Database), который в последующем стал интернациональным, объединив в себе также данные Италии и Канады. Одной из особенностей этого регистра является сбор данных генетического обследования больных ПсА и псориазом. Выявлено, что отягощенный семейный анамнез по псориазу влияет на фенотип как псориаза, так и ПсА, что, вероятно, связано с влиянием генетических особенностей на патогенетические механизмы заболевания. Женщины с отягощенным семейным анамнезом по псориазу, более ранним началом псориаза, псориазической ониходистрофией, энтезитами, деформаций суставов

реже достигали МАЗ [48]. В то же время отмечено, что клинический вариант ПсА влиял на результаты лечения: у больных с моноартритом отмечалось более частое достижение МАЗ, а при наличии поражения дистальных межфаланговых суставов и энтезопатии МАЗ достигалась реже [49]. При проведении сравнительного анализа социодемографических данных пациентов из различных популяций, обнаружено, что к моменту включения в регистр больные из Канады были старше, чаще курили и имели больший индекс массы тела, чем пациенты из Турции. В Канаде у больных чаще развивались полиартрит, воспаление дистальных межфаланговых суставов, дактилиты, псориагическая ониходистрофия и деформация суставов. При этом в турецкой когорте чаще встречались олигоартрит и более тяжелый псориаз [50].

В 2000-х годах создан национальный регистр раннего ПсА в Швеции — SwePsA (The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry). При пятилетнем наблюдении выявлено, что наличие дактилитов во время стартового визита являлось предиктором рентгенологического прогрессирования заболевания. Число припухших суставов влияло на рентгенологический счет преимущественно у мужчин. Пациенты, достигшие МАЗ или ремиссии через 5 лет, имели менее выраженные рентгенологические изменения. В целом у мужчин заболевание протекало более благоприятно, чем у женщин. Через 5 лет пациенты были повторно обследованы теми же ревматологами, что и во время стартового визита. К моменту включения в регистр у 47% больных отмечался моно- или олигоартрит, у 42% — полиартрит, у 9% — спондилит, а у 2% больных отмечалась ремиссия. Треть больных с моно- или олигоартритом получали с-БПВП, и через 5 лет у 80% из них сохранялся моно- или олигоартрит, и только 18% достигли ремиссии. 55% больных с полиартритом получали с-БПВП или ингибиторы ФНО α , и через 5 лет у 40% из них был сохранялся активность заболевания в виде моно- или олигоартрита, а 8% — достигали ремиссии. В данной когорте больные с моно- или олигоартритом достигали МАЗ значительно чаще, чем больные с полиартритом [51–53].

Испанский многоцентровой регистр REAPSER (Recent-onset Psoriatic Arthritis Registry of Spanish Society of Rheumatology) создан для изучения прогностических факторов клинического и рентгенологического прогрессирования ПсА у больных с диагнозом, установленным в течение первых 2 лет от появления первых симптомов заболевания. Анализ характеристик на момент включения в регистр 2015 больных со средним возрастом $49,8 \pm 13,9$ года показал, что большинство из них имели незначительные проявления псориаза и олигоартрит. Деструкция суставов встречалась редко, а влияние заболевания на жизнь пациента невелико. У женщин чаще встречались пустулезный псориаз и дактилиты, отмечались более высокие показатели активности заболевания и признаки депрессии [54, 55].

Одноцентровой регистр COPPAR (Brigham Cohort for Psoriasis and Psoriatic Arthritis Registry) в Бостоне создан для изучения как псориаза, так и ПсА. Анализ данных 1694 пациентов с псориазом и 1028 с ПсА, набранных в 2013–2014 г., со средним возрастом 55 лет на момент включения показал наличие различных сопутствующих патологий, в том числе: у 17% больных — сахарного диабета, у 38% — гиперлипидемии и у 45% — артериальной гипертензии. При наличии ПсА чаще, чем при изолированном псориазе, проводилась терапия преднизолоном, МТ

и ингибиторами ФНО α . У 410 больных были собраны образцы крови и у 453 — образцы ДНК/РНК. Результаты их исследования на настоящий момент недоступны [56].

Регистры генно-инженерных биологических препаратов

Расширение терапевтических возможностей в ревматологии и внедрение в практику ГИБП привели к необходимости их изучения не только в рамках рандомизированных клинических исследований, но и в реальной клинической практике.

С 2000 г. в Дании функционирует один из самых крупных национальных регистров больных ревматическими заболеваниями, в том числе ПсА, получающих терапию ГИБП, — DANBIO (the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology) [57].

В регистре DANBIO впервые был выполнен анализ выживаемости и ответа на терапию ГИБП у 764 больных ПсА. Средняя «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α [адалимумабом (320 пациентов), ИНФ (260 пациентов) и этанерцептом (184 пациента)] составляла 2,9 года, а «выживаемость» через 1 и 2 года терапии составила 70 и 57% соответственно. Лучшая «выживаемость» терапии ассоциировалась с мужским полом, повышением уровня СРБ >10 мг/л, сопутствующим приемом МТ, более низкими показателями боли, состояния здоровья по ВАШ. Улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) наблюдали у 59/45/24% и 54% больных соответственно. Повышение уровня СРБ >10 мг/л значимо увеличивало шансы достичь указанных результатов у пациентов. Авторы делают вывод о возможности оптимального выбора пациентами терапии ГИБП с позиции достижения наилучшего результата [58].

Анализ большего количества больных показал, что у 548 из 1422 (39%) больных, получавших ингибиторы ФНО α , в течение 10 лет один препарат заменялся на другой ГИБП. Причиной смены препарата в основном являлась недостаточная его эффективность. В период 2001–2006 гг. наиболее часто назначался ИНФ, в 2007–2011 гг. — адалимумаб. Этанерцепт чаще всего использовался как второй (49%) и третий (30%) препарат. Среди тех, кому пришлось «переключать» терапию, было больше женщин с небольшой длительностью заболевания, с большим числом припухших и болезненных суставов и более высокими значениями HAQ, DAS28, утомляемости и боли по ВАШ. «Выживаемость» терапии первым ингибитором ФНО α составила в среднем 2,2 года, «выживаемость» последующих препаратов была ниже. Медиана «выживаемости» первого после переключения ингибитора ФНО α была 0,7 года. Предикторами большей «выживаемости» ГИБП второй линии были принадлежность к мужскому полу, меньшее число болезненных суставов, меньшая утомляемость по ВАШ, меньший возраст. Длительность заболевания, значения СРБ, HAQ, DAS28, число припухших суставов, использование МТ, тип используемого ингибитора ФНО α не оказывали статистически значимого влияния на «выживаемость» ГИБП второй линии. Больные, сохранявшие и терявшие ответ по критериям ACR на первый и второй ГИБП, существенно не различались между собой. Потеря ответа на третий препарат чаще наблюдалась у мужчин с более длительным течением заболевания [59].

В дальнейшем показано отрицательное влияние курения на приверженность лечению и эффективность ингибиторов ФНО α [60], что имеет большое значение в терапии данной категории больных в клинической практике. Недавно выполнен анализ эффективности ГИБП (ингибиторов ФНО α) в зависимости от пола (всего 1750 пациентов). Показано, что у мужчин средняя «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α оказалась равной 3,8 года, а у женщин значительно меньше — 1,8 года. При этом мужской пол ассоциировался с лучшим и более быстрым ответом на лечение ингибиторами ФНО α по всем критериям. Женщины по сравнению с мужчинами были старше, чаще курили, имели более тяжелые характеристики заболевания по ВАШ, у них чаще выявляли тревогу/депрессию и хронические заболевания легких [61].

При ПсА часто встречается коморбидная патология, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и депрессию, наличие которых может повлиять на эффективность проводимого лечения. В клинические испытания такие больные обычно не включаются, и анализ влияния заболеваний на результат лечения возможен только в рамках наблюдательных исследований. На базе регистра DANBIO показано, что больные ПсА с индексом коморбидности Чарлсона ≥ 2 хуже отвечали на терапию ингибиторами ФНО α . При этом больные с высоким индексом Чарлсона имели большие показатели воспаления и повышенную частоту депрессии [62]. Интересно, что обхват талии, тесно связанный с наличием превышения индекса массы тела (ИМТ), у женщин с ПсА превышает таковой у больных РА. А учитывая распространенность метаболических заболеваний среди больных ПсА, немаловажно подчеркнуть ассоциацию ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) с более высокой активностью заболевания и уменьшением приверженности лечению и вероятности ответа на ингибиторы ФНО α в течение первых 6 мес терапии [63, 64]. Немаловажными для рутинной клинической практики являются данные об отсутствии увеличения риска развития онкологических заболеваний при использовании ингибиторов ФНО α [65].

На базе Датской юго-западной когорты раннего ПсА — DePAr (Dutch southwest early PsA cohort) — проведен анализ годовой динамики проявлений ПсА у 296 больных, получавших стандартную терапию, у которых один раз в 3 мес определялась активность заболевания и один раз в 12 мес проводилось рентгенологическое исследование. По результатам пациенты были разделены на три группы: те, кто достиг МАЗ в течение 3 мес (32%), те, кто достиг МАЗ в течение 6–12 мес (26%), те, кто не достиг МАЗ (33%). Выбыли из исследования 8% пациентов. Во всех группах отмечалось минимальное рентгенологическое прогрессирование заболевания [66].

В 2006 г. в Испании создан многоцентровой регистр пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП, — BIOBADASER (Spanish Society of Rheumatology Database on Biologic Products). Работа этого регистра сосредоточена на изучении безопасности длительного применения ГИБП и фиксации любых нежелательных явлений (НЯ), в том числе ведущих к уменьшению дозы препарата, необходимости назначения дополнительной терапии, к смерти, угрозе жизни, госпитализации, временной или постоянной нетрудоспособности. В дальнейшем также создан

регистр BIOBADAMERICA, объединяющий несколько стран Латинской Америки. А в 2008 г. на платформе BIOBADASER создан национальный испанский регистр BIOBADADERM, регистрирующий случаи системной терапии псориаза. BIOBADADERM является частью европейской сети Psonet, объединяющей данные регистров псориаза [67].

По данным BIOBADASER, отмена ингибиторов ФНО α по причине развития НЯ чаще наблюдалась у тех, кто начал терапию в возрасте старше 65 лет. В то же время у более молодых лиц чаще встречалась отмена терапии в связи с недостаточной эффективностью [68]. «Выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α оказалась выше при РА [69].

В рамках регистра BIOBADASER также оценивалась частота возникновения демиелинизирующих заболеваний у больных ревматическими заболеваниями, получающих ингибиторы ФНО α . На момент проведения анализа в регистре была собрана информация о 9256 пациентах, с общей длительностью терапии 21 425 пациенто-лет. Большинство из них были с РА (13 075 пациенто-лет), АС (2870 пациенто-лет) и ПсА (2873 пациенто-года). В этой группе было зафиксировано 9 случаев развития демиелинизирующих заболеваний, включая синдром Гийена—Барре, неврит зрительного нерва, рассеянный склероз. Еще у 22 пациентов были зафиксированы неспецифические неврологические симптомы, такие как парестезии, полинейропатия, гипостезия, паралич лицевого нерва и паралич голосовых связок, однако в этих случаях процесс демиелинизации не был доказан [70].

Серьезные НЯ со стороны кожи и ее придатков в когорте из 5437 пациентов с различными ревматическими заболеваниями зафиксированы в 920 случаях. Чаще всего это были инфекционные заболевания, включая опоясывающий герпес, инфузионные реакции, реже — аутоиммунные заболевания кожи (в том числе 19 случаев псориаза *de novo*) и злокачественные новообразования. Основными факторами риска развития подобных НЯ являлись женский пол, лечение инфликсимабом, лефлуномидом и ГК [71].

Среди 6969 пациентов зафиксировано 907 эпизодов инфекционных осложнений, что значительно превосходит общепопуляционную частоту. Чаще всего это были кожные инфекции, пневмонии, цистит, туберкулез, инфекционный артрит. При этом у лиц с пневмонией, сепсисом, туберкулезом, абдоминальными инфекциями и эндокардитом отмечалось увеличение смертности [72].

В данном регистре смертность от онкологической патологии при использовании ингибиторов ФНО α также достоверно не отличалась от общепопуляционных показателей в Испании [73].

HUR-BIO (Hacettepe University Biologic Registry) — одноцентровой регистр пациентов с РА и ПсА. У 70 пациентов с ПсА выполнена валидация нового опросника общего состояния здоровья, включая психологический статус, — PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12). Показана тесная связь параметров опросника с общей активностью ПсА, что позволило авторам предложить PsAID-12 в качестве простого, эффективно-го комплексного инструмента для контроля ответа на терапию ГИБП, который учитывает многие факторы негативного влияния заболевания на состояние здоровья пациента [74].

BSRBR (The British Society for Rheumatology Biologics Register) — национальный регистр Великобритании, включающий пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП. При оценке эффективности и безопасности длительного применения ингибиторов ФНО α (этанерцепт, ИНФ и адалимумаб) у 596 больных ПсА, 70,8% из них классифицировались как ответившие на терапию по критериям EULAR на 6-м месяце, 70% — на 12-м и 68,2% — на 18-м месяце терапии. Ответ по критериям EULAR не зависел от сопутствующей терапии МТ или другими с-БВП; 27,5% больных достигли ремиссии на 6-м месяце, 36,1% — на 12-м и 35,2% — на 18-м месяце терапии. Вероятность возникновения НЯ не увеличивалась по сравнению с контрольной группой. Больные женского пола и более старшего возраста реже отвечали на терапию. Использование ингибиторов ФНО α в течение 6 мес обеспечивало значительное улучшение КЖ по всем показателям SF-36 и HAQ [75, 76].

При анализе длительности терапии ингибиторами ФНО α выявлено, что через 5 лет 46,7% пациентов все еще получали первоначально назначенный препарат. Чаше длительная терапия одним препаратом проводилась у мужчин без сопутствующей патологии при использовании этанерцепта или адалимумаба, но не ИНФ. Переключение на второй или третий ГИБП ассоциировалось со снижением длительности проводимой терапии [77].

У 39% больных, не получавших ранее ГИБП, отмечались снижение работоспособности и ухудшение функционального статуса по HAQ. Терапия ингибиторами ФНО α в течение 6 мес приводила к повышению показателей работоспособности, что немаловажно, в том числе, с социально-экономической точки зрения [78].

Заключение

Проведение продольных наблюдательных исследований ПсА привело к эволюции представлений о заболевании: от характеристики его как медленно прогрессиру-

ющего, «мягкого» поражения суставов до выделения тяжелых, инвалидизирующих клинических форм. Учитывая гетерогенность форм и тяжести течения ПсА, остается актуальным изучение предикторов тяжести его течения, формирования определенного фенотипа болезни, а также ответа на терапию. В связи с расширяющимися возможностями терапии, появлением новых инновационных таргетных препаратов очевидна необходимость оценки влияния терапии на больных в условиях реальной клинической практики, где приходится сталкиваться с коморбидной патологией, отягощающей течение основного заболевания и затрудняющей ведение больного. ПсА сопровождается снижением КЖ и работоспособности, что вкупе с затратами на лечение больного является причиной социально-экономических потерь и нагрузки на органы здравоохранения. Анализ этих факторов проводился в рамках некоторых регистров, в том числе британского регистра BSRBR, где показана зависимость «стоимости» лечения больного от тяжести ПсА и функциональной недостаточности, которые оценивались по PROs [79]. Учитывая тесную связь ПсА и псориаза, создание междисциплинарных регистров может способствовать идентификации предикторов развития ПсА у больных псориазом и более глубокому пониманию взаимосвязи этих двух заболеваний. Растущее число новых наблюдательных исследований позволяет надеяться, что полученная в них информация обеспечит возможность рационализации ведения пациентов с ПсА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588
- Gladman DD, Farewell VT. Longitudinal cohort studies. *J Rheumatol Suppl*. 2005;72:30-2.
- Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49444>
- Wolfe F, Michaud K, Dewitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:ii13-7.18.
- Zink A, Askling J, Dixon WG, et al. European biologics registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1240-6. doi: 10.1136/ard.2008.091926
- Gladman DD, Coates LC, Jadon DR, et al. The Benefits and Challenges of Setting Up a Longitudinal Psoriatic Arthritis Database. *J Rheumatol Suppl*. 2018;94:26-9. doi: 10.3899/jrheum.180132
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis - clinical and laboratory analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
- Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, et al. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis. Results from a single center. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:370-6. doi: 10.1136/ard.2006.056457
- Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, et al. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1045-8.
- Coates LC, Cook R, Lee KA, et al. Frequency, predictors and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res*. 2010;62:970-6. doi: 10.1002/acr.20162
- Brockbank J, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis (PsA): a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;62:188-90. doi: 10.1136/ard.2003.018184
- Hanly J, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:386-93. doi: 10.1136/ard.47.5.386
- Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36:2744-50. doi: 10.3899/jrheum.090412
- Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, et al. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059
- Long JA, Husted JA, Matthews DE, et al. The relationship between patient satisfaction with health and clinical measures of function and disease status in patients with PsA. *J Rheumatol*. 2000;27:958-66.
- Husted JA, Tom BD, Schentag CT, et al. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis (PsA). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1553-8. doi: 10.1136/ard.2008.098202

17. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1131-5. doi: 10.1136/ard.2008.094839
18. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1103-10. doi: 10.1002/1529-0131(199806)41:6<1103::AID-ART18>3.0.CO;2-N
19. Bruce IN, Schentag C, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000;6(1):6-9. doi: 10.1097/00124743-200002000-00001
20. Johnson SR, Schentag CT, Gladman DD. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):770-2. doi: 10.1136/ard.2004.031286
21. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol*. 1995;22(2):241-5.
22. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol*. 2008;35(3):469-71.
23. Chandran V, Siannis F, Rahman P, et al. Folate pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1508-12. doi: 10.3899/jrheum.091311
24. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, et al. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(11):1724-6.
25. Mader R, Gladman DD, Long J, et al. Does injectable gold retard radiologic evidence of joint damage in psoriatic arthritis? *Clin Invest Med*. 1995;18(2):139-43.
26. Rahman P, Gladman DD, Zhou Y, et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1957-61.
27. Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(3):160-5. doi: 10.1097/00124743-200106000-00005
28. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):156-61. doi: 10.1136/ard.2003.006775
29. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2010;49(7):1399-405. doi: 10.1093/rheumatology/keq105
30. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):25-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq262
31. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol*. 1994;33(9):834-9. doi: 10.1093/rheumatology/33.9.834
32. Korendowycz E, Dixey J, Cox B, et al. The influence of the HLA-DRB1 rheumatoid arthritis shared epitope on the clinical characteristics and radiological outcome of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):96-101.
33. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778-83. doi: 10.1093/rheumatology/keq217
34. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2141-4. doi: 10.3899/jrheum.100034
35. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
36. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1151-8. doi: 10.3899/jrheum.160963
37. Mease PJ, Palmer JB, Litman HJ, et al. Impact of Nail Psoriasis on Clinical Presentation of Psoriatic Arthritis – Descriptive Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis / Spondyloarthritis (PsA/SpA) Registry [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68.
38. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis / Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094
39. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Rates and Clustering of Abnormal Lipids, Obesity, and Diabetes in Psoriatic Arthritis Compared with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):600-7. doi: 10.1002/acr.22185
40. Shrestha A, Bahce-Altuntas A, Mowrey W, et al. Active peripheral inflammation is associated with pro-atherogenic lipid profile in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):286-90. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.011
41. Kremer JM. The Corrona US registry of rheumatic and autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S96-S99.
42. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated Liver Enzyme Tests Among Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Patients treated with Methotrexate and/or Leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):43-7. doi: 10.1136/ard.2008.101378
43. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;30;1(1):e000181. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000181
44. Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al. Impact of prior biologic use on persistence of treatment in patients with psoriatic arthritis enrolled in the US Corrona registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):895-901. doi: 10.1007/s10067-017-3593-x
45. Mease PJ, Karki C, Liu M, et al. Baseline patient characteristics associated with response to biologic therapy in patients with psoriatic arthritis enrolled in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *RMD Open*. 2018;4(1):e000638. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000638
46. Ogdie A, Palmer JL, Greenberg J, et al. Predictors of Achieving Remission among Patients with Psoriatic Arthritis Initiating a Tumor Necrosis Factor Inhibitor. *J Rheumatol*. 2019. doi: 10.3899/jrheum.171034
47. Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al. Rebound in Measures of Disease Activity and Symptoms in Corrona Registry Patients with Psoriatic Arthritis Who Discontinue Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy after Achieving Low Disease Activity. *J Rheumatol*. 2018;45(1):78-82. doi: 10.3899/jrheum.161567
48. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, et al. The impact of having family history of psoriasis or psoriatic arthritis on psoriatic disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. doi: 10.1002/acr.23836
49. Üreyen S, Solmaz D, Al Asoimi N, et al. Minimal disease activity in real life in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1600.
50. Üreyen S, Solmaz D, Kimyon G, et al. Geographical differences in psoriatic arthritis: a transatlantic comparison. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1042. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2728
51. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and Development of Dactylitis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165
52. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972

53. Lindqvist U, Husmark T, Alenius G, et al. Treatment in mono-/oligo- and polyarthritic patients; a study on the swedish early psoriatic arthritis cohort (SWEPSA). *Ann Rheum Dis*. 2013;71:692-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.949
54. Queiro R, Laiz A, Montilla-Morales CA, et al. Baseline Data from the Recent-Onset Psoriatic Arthritis Registry of the Spanish Society of Rheumatology [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017;69 Suppl 10.
55. Queiro R, Alonso AL, Park H, et al. Differences in the phenotypic expression of recent onset psoriatic arthritis among men and women: baseline data from the reapser study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1333.
56. Schneeweiss M, Merola JF, Karlson EW, et al. Rationale and Design of the Brigham Cohort for psoriasis and psoriatic arthritis registry (COPPAR). *BMC Dermatol*. 2017;17(1):11. doi: 10.1186/s12895-017-0063-8
57. Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S205-7.
58. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382-90. doi: 10.1002/art.30117
59. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876
60. Hojgaard P, Glinborg B, Hetland ML, et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2130-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205389. Epub 2014 Jul 25.
61. Hojgaard P, Ballegaard C, Cordtz R, et al. Gender differences in biologic treatment outcomes – a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;17(9):1651-60. doi: 10.1093/rheumatology/key140
62. Ballegaard C, Hojgaard P, Dreyer L, et al. Impact of Comorbidities on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Psoriatic Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):592-9. doi: 10.1002/acr.23333
63. Hojgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2191-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew326
64. Nissen CB, Horslev-Petersen K, Primdahl J. Cardiovascular risk profiles in a hospital-based population of patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):113-20. doi: 10.1007/s00296-016-3614-0
65. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):105-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209270
66. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):25. doi: 10.1186/s13075-019-1811-4
67. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-163-7.
68. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1999-2004. doi: 10.1093/rheumatology/ker281
69. Carmona L, Gomez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72. doi: 10.1186/ar1941
70. Cruz Fernandez-Espartero M, Perez-Zafrilla B, Naranjo A, et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):524-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.003
71. Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(12):2024-31. doi: 10.1002/acr.22096
72. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafrilla B, et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032
73. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.005
74. Kalyoncu U, Kiraz S, Apras Bilgen S, et al. Psaid-12 can be used to determine the anti-TNF treatment decision in the psoriatic arthritis registry. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1601-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5155
75. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):697-705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423
76. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(3):345-53. doi: 10.1002/acr.20104
77. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Watson KD, et al. Long-term persistence of TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis. Data from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *RMD Open*. 2018;4(1):e000596. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000596
78. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1570-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq131
79. Poole CD, Lebmeier M, Ara R, et al. Estimation of health care costs as a function of disease severity in people with psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1949-56. doi: 10.1093/rheumatology/keq182

Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Зоткин Е.Г.¹, Шкиреева С.Ю.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

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

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

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Contacts: Sergey Soloviev; sksoloviev@mail.ru

Поступила 20.12.18

За последние годы увеличилась долгосрочная выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) более чем до 90%, но все еще остается достаточно много нерешенных проблем. Хотя главной целью концепции «Лечение СКВ до достижения цели» является «ремиссия симптомов и отсутствие поражения органов», было признано, что общепринятого определения ремиссии при СКВ в настоящее время не существует. В статье обсуждаются различные варианты определения понятия «ремиссия» при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; ремиссия; низкая активность.

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218–221.

PROBLEMS OF LOW ACTIVITY AND REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Soloviev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Zotkin E.G.¹, Kireeva S.Yu.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

In recent years, the long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) has increased to more than 90%, but there are still quite a few unresolved problems. Although the main objective of the concept of «Treatment of SLE to target» is «remission of symptoms and absence of organ damage», it was recognized that there is currently no generally accepted definition of remission in SLE. The article discusses different variants of the definition of «remission» in SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; remission; low activity.

For reference: Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):218–221 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221

Согласно современным представлениям, системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией аутореактивных В-лимфоцитов с гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител, образованием иммунных комплексов, иммуновоспалительным повреждением тканей и органов, непредсказуемым течением и исходом [1]. За последние годы ранняя диагностика, применение комбинированной патогенетической терапии и мониторинг течения болезни способствовали увеличению долгосрочной выживаемости пациентов с СКВ более чем до 90% [1]. Вместе с тем остается еще достаточно много нерешенных проблем. В частности, качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с СКВ значительно снижено, и это снижение непосредственно связано с нарастанием числа необратимых органических повреждений, в большинстве случаев ассоциированных с длительной терапией глюкокортикоидами (ГК), что не только увеличивает стоимость лечения, но и повышает риск летальных исходов [2–4]. Клиническое разнообразие проявлений лежит в основе различных вариантов течения СКВ, включая рецидивирующе-ремиттирующее и хронически активное, а также ремиссию [5]. При рецидивирующем течении целью терапии является предотвращение обострений, при хронически активном — снижение активности. История изучения

ремиссии при СКВ насчитывает не один десяток лет: в 1976 г. E.L. Dubois впервые описал этот благоприятный вариант исхода болезни [6]. Необходимость создания единой концепции лечения и мониторинга СКВ с безусловной целью — достижением ремиссии — была реализована на основе международного соглашения (консенсуса) ведущих мировых экспертов: «Лечение СКВ до достижения цели» [7].

Хотя главная цель концепции «Лечение СКВ до достижения цели» была представлена как «ремиссия симптомов и отсутствие поражения органов», было признано, что общепринятого определения ремиссии при СКВ не существует. Анализ данных литературы по проблеме «ремиссия при СКВ» демонстрирует большое количество самых различных определений и толкований этого состояния: «полная ремиссия», «частичная ремиссия», «ремиссия», «клиническая ремиссия», «серологическая ремиссия», «контролируемая СКВ», «неактивная СКВ» и т. д., — которые были рассмотрены в недавно проведенном исследовании A.J. Steiman и соавт. [8]. Авторы, в частности, считают, что длительная «немедикаментозная» ремиссия встречается достаточно редко (2,4%) и развивается благодаря уникальным патофизиологическим механизмам, требующим тщательного изучения. Четкое определение ремиссии, принятое в рамках концепции «Лечение СКВ до достижения цели», может иметь важное значение не только для эпидемиологических исследований

и клинических испытаний, но и для реальной клинической практики. С учетом необходимости создания общепринятых дефиниций вариантов ремиссии при СКВ была организована Международная рабочая группа DORIS (Definitions Of Remission In SLE), в которую входили 60 специалистов — ревматологов, иммунологов, дерматологов, нефрологов и представителей пациентов. Достижение соглашения (консенсуса) по определению ремиссии осуществлялось при личных встречах на заседаниях и электронном голосовании с уровнем согласия >90% [9].

Результаты консенсуса Международной группы DORIS:

1. Ремиссия при СКВ — это *состояние, характеризующееся длительным отсутствием клинических и лабораторных признаков болезни*.
2. Для определения клинической ремиссии необходимо использовать валидированные индексы активности СКВ, а в качестве признаков ремиссии могут рассматриваться: SLEDAI = 0; BILAG 2004 категории D или E либо ECLAM = 0. Кроме того, рекомендуется, чтобы каждый из этих показателей дополнялся общей оценкой врача, значение которой должно быть ниже определенного уровня: в диапазоне от 0 до 3 должно быть <0,5. Подчеркивается, что во всех случаях термин «клинический» для SLEDAI и ECLAM относится к симптомам, признакам и рутинным лабораторным исследованиям и не включает высокий уровень антител к ДНК и/или снижение уровня комплемента.
3. Следует различать *ремиссию, достигнутую на фоне терапии*, — «медикаментозную ремиссию» (только стабильный прием гидроксихлорохина и преднизолона ≤ 5 мг/сут, иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических препаратов — ГИБП) и *ремиссию без лечения* — «немедикаментозную ремиссию» (допускается только прием гидроксихлорохина).

Рабочая группа DORIS достигла соглашения по формулировкам определения ремиссии (табл. 1).

Представленные в табл. 1 результаты голосования по 8 ключевым положениям свидетельствуют о высоком уровне соглашения экспертов, обеспечивая тем самым «дорожную карту» для дальнейшей работы. Эксперты подтвердили, что к ремиссии может относиться как благоприятное

состояние всех пораженных органов и систем с учетом терапии, так и ремиссия отдельных пораженных органов, например «почечная ремиссия».

В качестве концептуальной отправной точки ремиссия была определена как желательный результат для пациентов с СКВ, который предполагает по крайней мере отсутствие основных клинических симптомов и лабораторных маркеров активности СКВ. Ремиссия не идентична низкой активности заболевания (Lupus Low Disease Activity State — LLDAS), который недавно был разработан Азиатско-Тихоокеанской группой экспертов [10]. Этому определению соответствуют не только пациенты с низкой активностью СКВ, но и те, кто находится в состоянии ремиссии. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в последние годы в ранней диагностике, и внедрение в клиническую практику современных терапевтических программ, частота выявления ремиссии при СКВ остается крайне низкой (табл. 2).

В табл. 2 представлены данные о частоте ремиссии по данным длительного наблюдения в когортах с числом пациентов с СКВ ≥ 300 и длительностью наблюдения от 3 до 30 лет. Значительные различия по частоте и длительности ремиссии в когортах можно объяснить тем, что авторы использовали различные ее толкования — «серологическая», «клиническая», «клинико-серологическая», а также применяют различные подходы к терапии — «без терапии», «только АХ», «низкие дозы ГК» и т. д. Вероятно, следует согласиться с определением ремиссии при СКВ которое принадлежит группе авторов во главе с профессором М.В. Urowitz. Они характеризуют полную ремиссию как отсутствие клинических симптомов, без применения ГК и иммунодепрессантов *в течение 5 лет* (допускается только положительный результат тестов на антинуклеарный фактор и антитела к ДНК и применение АХ) [8, 13]. Ремиссия может иметь различную продолжительность, и в связи с этим очевидно, что частота ее выявления может быть различной. Так, ремиссия длительностью от нескольких месяцев до 1 года выявляется значительно чаще, чем ремиссия длительностью 5 лет и более [12, 15]. Классическим примером может служить результат многолетнего наблюдения когорты пациентов с СКВ, в котором ремиссия длительностью до 1 года выявлена в 13%, а 5- и 10-летняя — только в 1,2 и 0,4% случаев соответственно [9].

Безусловно, ключевой вопрос современной ревматологии — выявление факторов (предикторов), способствующих достижению низкой активности или ремиссии. В ряде исследований было показано, что ремиссия СКВ чаще наблюдается у пациентов, которые обратились в специализированные клиники, имеющие в своем штате специалистов экспертного уровня, лабораторные возможности для ранней диагностики и возможность применять современные методы терапии. Залогом успеха является комплаентность пациента, его приверженность терапии и регулярному мониторингу [16, 17]. Безусловно, скорость достижения и длительность ремиссии зависят от дебюта СКВ, варианта течения, поражения раз-

Таблица 1 Соглашение по формулировкам определения ремиссии СКВ

№	Формулировки определения ремиссии	Поддержано экспертами, %
1	Ремиссия является желательным результатом	100
2	Ремиссия при СКВ включает по крайней мере отсутствие симптомов и признаков СКВ	100
3	Ремиссия при СКВ не предполагает лечения	100
4	Ремиссия при СКВ отличается от низкой активности	93
5	Стойкая ремиссия ассоциируется с низкой вероятностью неблагоприятного исхода	100
6	«Серологическая активность» при СКВ характеризуется повышением содержания антител к ДНК и/или гипокомплементемией	100
7	Применение противомаларийных препаратов не исключает состояния ремиссии	98
8	Лечение ГК в средних или высоких дозах исключает состояние ремиссии	98

Таблица 2 Частота развития ремиссии при СКВ по данным литературы

Источник	Всего с СКВ	Частота ремиссии, %	Характеристика ремиссии	Длительность
Dubois E., 1976	520	6,7	Нет данных	До 26 лет
Heller C.A., Schur P.H., 1985 [11]	305	4,0	Без клинической и серологической активности используются АХ, НГК	0,5–13 лет
Drenkard C. и соавт., 1996 [12]	667	23	Без клинической активности, допускалась серологическая активность, без терапии	≥1 года
Urowitz M. и соавт., 2005 [13]	703	1,7	SLEDAI=0. Серологическая активность допускается. Без терапии	≥5 лет
Steiman A. и соавт., 2014 [8]	1613	2,4	SLEDAI=0=2=4. Серологическая активность у всех. Используются только АХ	≥5 лет
Medina-Quinones C. и соавт., 2016 [14]	532	14,5	BILAG=C,D,E. Без серологической активности. Используются только АХ	≥3 лет
Wilhelm T. и соавт., 2017 [5]	2307	1,2	SLEDAI=0. Серологическая активность допускается. Без ГК/ИД	≥5 лет

Примечание. ИД – иммунодепрессанты, АХ – аминохинолиновые препараты, НГК – низкие дозы ГК.

личных органов и систем. Особое место занимают оценка течения и достижение ремиссии при волчаночном нефрите. Так, ремиссия при волчаночном нефрите (или, более точно, «полная почечная ремиссия») в течение 6–12 мес от начала терапии может наблюдаться в 64–50% случаев, полная почечная ремиссия характеризуется нормализацией сывороточного креатинина, незначительной протеинурией ($\leq 0,2$ г за 24 ч), неизменным мочевым осадком и нормальным уровнем клубочковой фильтрации [18–21]. В большинстве исследований подтверждается факт развития почечной ремиссии после индукционного курса терапии массивными дозами ГК и циклофосфана [19–21]. В то же время в одном из последних исследований, посвященных этой теме, приводятся данные анализа течения волчаночного нефрита у 105 пациентов, госпитализированных в University College Hospital (Лондон) с 1978 по 2013 г., с длительностью наблюдения ≥ 5 лет. В результате почечная ремиссия длительностью ≥ 5 лет выявлена в 38,1%, а >15 лет – в 17% случаев, и развитие ремиссии достоверно не зависело от пола, возраста, этнической принадлежности, данных иммунологического исследования и терапии. *Неблагоприятный прогноз ассоциировался с нефритом IV морфологического класса* [22]. Эти данные открывают перспективы новых исследований и дискуссий по поводу влияния терапии на развитие ремиссии при СКВ. В данной статье авторы не ставили своей задачей анализировать терапию у пациентов, достигших ремиссии, этому вопросу будет посвящено отдельное сообщение, однако следует подчеркнуть, что продолжительность «почечной ремиссии» в огромной степени определяется правильно назначенной поддерживающей терапией, характер и продолжительность которой зависят как от квалификации врача, так и от тщательного мониторинга пациента. Достижение длительной ремиссии является основной задачей терапии СКВ, однако средства для достижения этой цели должны соответствовать более глобальной задаче: не допустить развития необратимых органических повреждений и сохранить достаточно высокое

качество жизни пациентов. Ремиссия должна в полной мере обеспечивать возможность социальной адаптации, включая учебу, работу, карьерный рост, создание семьи, которые считаются основными атрибутами качества жизни [23]. Хорошо известно, что в основе классической терапии СКВ лежит применение ГК и цитостатиков, длительный прием которых, даже в средних и низких дозах, приводит к развитию таких тяжелых органических повреждений, как катаракта, глаукома, остеопороз, сахарный диабет, поражение желудочно-кишечного тракта, атеросклероз и др. [24]. Ремиссия у пациента с СКВ с таким набором осложнений терапии вполне реальна – но какой ценой? Неотъемлемой частью современной парадигмы лечения СКВ является таргетная терапия ГИБП, высокоэффективными и не вызывающими повреждения жизненно важных органов. В реальной клинической практике в лечении СКВ используются два ГИБП – белимумаб и ритуксимаб [25–31]. Применение этих препаратов показано как для быстрого подавления высокой активности с развитием люпус-нефрита, поражения ЦНС, тромбоцитопении и васкулита (ритуксимаб) [29, 30], так и для достижения и поддержания ремиссии при поражении суставов кожи, серозных и слизистых оболочек (белимумаб) [25–28]. Назначение ритуксимаба в дебюте СКВ и комбинированное применение двух ГИБП открывают принципиально новые возможности для достижения ремиссии с минимальным риском развития необратимых органических повреждений [24, 26, 32].

Прозрачность исследования

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

- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533
- Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, et al. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus.* 2013;22:793-801. doi: 10.1177/0961203313491849
- Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients – what have we learned so far? *Lupus.* 2013 Oct;22(12):1225-31.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93-6. doi: 10.1191/096120301670679959
- Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):547-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209489
- Dubois EL. *Lupus Erythematosus*. 2nd ed. Los Angeles: University of Southern California Press; 1976. 243 p.
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41:1808-16. doi: 10.3899/jrheum.131137
- Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. Epub 2016 Nov 24.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
- Heller CA, Schur PH. Serological and clinical remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1985 Oct;12(5):916-8.
- Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, et al. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:88-98. doi: 10.1097/00005792-199603000-00005
- Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005 Aug;32(8):1467-72.
- Medina-Quinones CV, Ramos-Merino L, Ruiz-Sada P, Isenberg D. Analysis of complete remission in systemic lupus erythematosus patients over a 32-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jul;68(7):981-7. doi: 10.1002/acr.22774
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
- Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jul 28. doi: 10.1002/acr.23720
- Aljohani R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Comparison of systemic lupus erythematosus (SLE) patients managed early after diagnosis in specialty versus community care clinics. *Clin Rheumatol.* 2017 Aug;36(8):1773-8. doi: 10.1007/s10067-017-3713-7
- Mok CC, Wong RW, Lau CS. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinic-pathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:315-23. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70361-6
- Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46:995-1002. doi: 10.1002/art.10142
- Lee BS, Cho HY, Kim EJ, et al. Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:222-31. doi: 10.1007/s00467-006-0286-0
- So MW, Koo BS, Kim YG, et al. Predictive value of remission status after 6 months induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1399-405.
- Fernandes das Neves M, Irlapati RV, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1403-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev003
- Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):605-20.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410
- Iaccarino L, Andreoli L, Bartoloni Bocci L, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004
- Kraaij T, Kamerling WA, de Rooij NM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
- Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus.* 2016 Jun;25(7):699-709.
- Doria A, Bass D, Schwarting A, et al. A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Aug;27(9):1489-98. doi: 10.1177/0961203318777634
- Beckwith H, Lightstone L. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(3-4):250-4. doi: 10.1159/000368585
- Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul;5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjheum.2018.17096
- Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182
- Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309

Влияние генно-инженерных биологических препаратов на углеводный обмен и риск развития сахарного диабета

Кондратьева Л.В.¹, Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ⁴8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

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

Contacts: Lyubov Kondratieva; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 20.12.18

В статье проведен анализ литературы, посвященной влиянию генно-инженерных биологических препаратов разных групп (ингибиторов фактора некроза опухоли α , тоцилизумаба, абатацепта, ритуксимаба и ингибиторов интерлейкина 1) на продукцию инсулина поджелудочной железой, инсулинорезистентность и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилоартрит; инсулинорезистентность; сахарный диабет; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на углеводный обмен и риск развития сахарного диабета. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):222–228.

INFLUENCE OF BIOLOGICS ON CARBOHYDRATE METABOLISM AND RISK OF DIABETES

Kondratieva L.V.¹, Popkova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

In the article the analysis of the literature on the impact of biologics of different groups (inhibitors of tumor necrosis factor α , tocilizumab, abatacept, rituximab and interleukin 1 inhibitors) on the production of insulin by the pancreas, insulin resistance and the risk of development of the 2nd type diabetes in patients with rheumatic diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; insulin resistance; diabetes mellitus; genetically engineered biological preparations.

For reference: Kondratieva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Influence of biologics on carbohydrate metabolism and risk of diabetes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):222–228 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-222-228

Принцип «Лечение до достижения цели» у ряда больных с воспалительными заболеваниями суставов предполагает эскалацию терапии за счет подключения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Эти препараты, доказавшие свою эффективность в лечении ревматоидного артрита (РА), серонегативных спондилоартритов и псориатического артрита (ПсА), имеют различные механизмы действия, что ставит перед врачами нелегкую задачу выбора конкретного ГИБП в каждой клинической ситуации. Наряду с особенностями течения ревматического заболевания (РЗ), «иммунологическим статусом», доступностью лекарственных препаратов при назначении ГИБП приходится учитывать также наличие или риск возникновения сопутствующей патологии, например инфекций, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых катастроф. С ростом распространенности в мире сахарного диабета (СД) все большее значение приобретает изучение влияния ГИБП на углеводный обмен.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), по-видимому, снижает риск развития СД. Впервые это было показано в работе D.H. Solomon и соавт. [2],

включавшей 13 905 больных РА, псориазом и ПсА из двух больших когорт США и Канады. Частота новых случаев СД на иФНО α : инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) — была ниже, чем при использовании различных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП): 19,7 против 50,2 случая на 1000 пациенто-лет, отношение шансов (ОШ) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,91, даже с учетом пола, возраста, индекса коморбидности, предшествующей и сопутствующей терапии.

В исследовании J. Antohe и соавт. [3] новые случаи СД зафиксированы у 91 из 1587 больных РА. Медиана периода наблюдения составила 44,9 мес для получавших когда-либо иФНО α (ИНФ, АДА, ЭТЦ, голимумаб — ГЛМ) пациентов и 37,1 мес — для не получавших, заболеваемость СД — 8,6 и 17,2 случая на 1000 пациенто-лет соответственно. Использование иФНО α ассоциировалось с уменьшением риска СД на 51% (ОШ 0,49; 95%ДИ 0,24–0,99).

Однако G. Ozen и соавт. [4] при сравнении иФНО α , а также тоцилизумаба (ТЦЗ) и ритуксимаба (РТМ) с монотерапией метотрексатом (МТ) подобного эффекта не обнаружили. Отсутствие снижения заболеваемости СД на фоне иФНО α , продемонстрированное ранее, можно объяснить несколькими возможными причинами: другой выбран-

ной для сопоставления схемой лечения, большим возрастом пациентов, более длительным периодом наблюдения, учетом как активности РА, так и индекса массы тела (ИМТ).

По данным М. Gupta-Ganguli и соавт. [5], у 8 больных СД 2-го типа в сочетании с РА или болезнью Крона (БК) под действием ИНФ и ЭТЦ снижалась концентрация глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), т. е. иФНОα способствовали улучшению контроля гликемии. К сожалению, авторы не приводят сведений о сопутствующей терапии, в том числе о сахароснижающих препаратах, что вызывает сомнения в правомочности подобного вывода. В других исследованиях иФНОα [ИНФ, ЭТЦ, АДА, цертолизумаба пэгол (ЦЗП), ГЛМ] при РА, анкилозирующем спондилите (АС), ПсА и ювенильном идиопатическом артрите не оказывали подобного гипогликемического эффекта, уровень HbA1c оставался стабильным [6, 7].

У пациентов с ожирением и СД 2-го типа краткосрочное (до 4 нед) применение иФНОα не влияло на инсулинорезистентность (ИР) [8–10]. У больных АС и РА без СД продемонстрировано снижение ИР (индекса НОМА-IR) и увеличение чувствительности к инсулину (индекса QUICKI) через 120 мин после инфузии ИНФ в дозе 3–5 мг/кг [11, 12]. Подобные результаты получены также при длительном наблюдении на фоне терапии ИНФ [13–16], АДА [17] и ЭТЦ [15, 17] (табл. 1).

В небольших работах L.S. Tam и соавт. [13] и F.M. Oguz и соавт. [14], включавших достаточно молодых (средний возраст – до 50 лет) больных РА, отмечено уменьшение уровня инсулина и НОМА-IR через 3–15 мес лечения ИНФ.

По данным В. Seriola и соавт. [15], у женщин с РА добавление ЭТЦ или ИНФ к МТ и низким дозам преднизолона (<7,5 мг/сут) способствовало уменьшению НОМА-IR и повышению QUICKI в промежутке между 3-м и 6-м месяцами лечения, в то время как без ГИБП изменения отсутствовали даже через полгода. Обнаружена корреляция динамики индексов ИР со снижением активности РА. Различий между эффектами двух иФНОα не выявлено.

D.Y. Chen и соавт. [17] сравнили три схемы терапии у больных РА: БПВП (n=20), комбинацию МТ 7,5–15 мг/нед с иФНОα: АДА (n=32), ЭТЦ (n=16) – и с ЦЗП (n=24). Исходно индекс НОМА-IR коррелировал с уровнем интерлейкина 6 (ИЛ6), ФНОα, индексом DAS28 и был выше у пациентов, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Через 6 мес наблюдения индекс ИР достоверно снижался при использовании всех ГИБП, но не БПВП.

В субанализе многоцентрового двойного слепого контролируемого клинического исследования IDEA (Infliximab as Induction therapy for Early rheumatoid Arthritis) динамику НОМА-IR оценили у 79 больных с длительностью РА до 1 года без кардиоваскулярных заболеваний [16, 18]. Все пациенты получали МТ и были рандомизированы на две группы: в 1-й (n=38) проводилась терапия ИНФ (0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед), во 2-й (n=41) – однократное внутривенное введение метилпреднизолона 250 мг. В обеих группах допускались дополнительные внутримышечные инъекции метилпреднизолона. Восемь пациентов в 1-й группе и шесть – во 2-й не закончили исследование. К 26-й неделе наблюдения

Таблица 1 Влияние иФНОα на индексы НОМА-IR (НОМА2-IR) и QUICKI у больных РА и АС

Авторы, год, источник	Препарат	Число пациентов	Длительность наблюдения	Динамика НОМА-IR (НОМА2-IR)	Динамика QUICKI
Kiortsis D.N. и соавт., 2005 [21]	ИНФ	28 РА, 17 АС	6 мес	Не изменялся (снижался при исходно высокой ИР)	Не изменялся (повышался при исходной ИР)
Gonzalez-Gay M.A. и соавт., 2006 [12]	ИНФ	27 РА	120 мин	Снижался	Повышался
Rosenvinge A. и соавт., 2007 [19]	АДА	9 РА	8 нед	Не изменялся	Нет данных
Tam L.S. и соавт., 2007 [13]	ИНФ	19 РА	14 нед	Снижался	« «
Oguz F.M. и соавт., 2007 [14]	ИНФ	7 РА	9,6 мес (от 5 до 15)	«	« «
Seriolo B. и соавт., 2008 [15]	ИНФ	18 РА	3 мес	Не изменялся	Не изменялся
	ЭТЦ	20	6 мес	Снижался	Повышался
Ferraz-Amaro I. и соавт., 2011 [23]	АДА	8 РА	12 мес	Не изменялся	Нет данных
	ИНФ	6			
	ЭТЦ	2			
Miranda-Filloy J.A. и соавт., 2012 [11]	ИНФ	30 АС	120 мин	Снижался	Повышался
Stagakis I. и соавт., 2012 [22]	ИНФ	49 РА	12 нед	Снижался при исходной ИР, не изменялся при нормальном исходном НОМА-IR	Повышался при исходной ИР, не изменялся при нормальном исходном НОМА-IR
	АДА	11			
	ЭТЦ	1			
Stavropoulos-Kalinoglou A. и соавт., 2012 [20]	ИНФ	20 РА	6 мес	Не изменялся (снижался у больных без ожирения, но с ИР)	Не изменялся (повышался у больных без ожирения, но с ИР)
	ЭТЦ	11			
	АДА	1			
Chen D.Y. и соавт., 2015 [17]	АДА	32 РА	6 мес	Снижался	Нет данных
	ЭТЦ	16			
Bissell L.-A. и соавт., 2016 [16]	ИНФ	30 РА	26 нед 78 нед	«	« «

Примечание. НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности, НОМА2-IR – индекс НОМА-IR, рассчитанный с помощью специальной компьютерной программы, QUICKI (QUantitative Insulin-sensitivity Cheek Index) – индекс чувствительности к инсулину.

НОМА-IR уменьшился на 28–29% без существенных различий между группами. В открытой фазе (с 26-й по 78-ю неделю) индекс в 1-й группе продолжал снижаться, во 2-й — несколько вырос. Авторы сделали вывод о более выраженном и продолжительном улучшении ИР на фоне комбинации МТ с ИНФ. Однако различия, появившиеся в открытой фазе, могли быть обусловлены не исходной схемой, а разрешенной сменой терапии при недостаточной ее эффективности в обеих группах. Возможно, большее значение имело купирование активности РА, поскольку у больных, достигших 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ответа ACR70), конечный НОМА-IR оказался на 31% ниже, чем у остальных пациентов.

В нескольких исследованиях при применении тех же иФНО (ИНФ, АДА, ЭТЦ) ИР значимо не изменялась [19–23]. В одном из них 9 больным с высокой активностью РА вводили АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед. Для оценки ИР наряду с индексом НОМА2-IR использовали самый точный метод — гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест. Через 8 нед терапии иФНОα чувствительность к инсулину оставалась прежней и по результатам клэмп-теста, и по индексу НОМА2-IR, в то время как уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ6 в крови снижались. Эти результаты свидетельствуют, что ИР при РА может быть обусловлена не только воспалением, но и другими причинами, например уменьшением физических нагрузок и гипотрофией мышц [19].

То, что влияние лекарственных препаратов на ИР напрямую зависит от количественного состава тела, в первую очередь от массы мышечной и жировой ткани, подтверждают результаты исследования A. Stavropoulos-Kalinoglou и соавт. [20]. Больных РА разделили на четыре сопоставимые группы по 8 человек каждая: в 1-ю группу включили больных с нормальной массой тела и ИР (НОМА-IR $\geq 2,5$ и/или QUICKI $\leq 0,333$), во 2-ю — с ожирением и ИР, в 3-ю — с нормальной массой тела без ИР, в 4-ю — с ожирением без ИР. Большинство (n=20) получали ИНФ, 11 пациентов — ЭТЦ, один — АДА. Через 6 мес терапии иФНОα в 1-й группе отмечалось снижение индекса НОМА-IR и увеличение QUICKI, которое коррелировало с изменениями СОЭ и СРБ. В других группах изменения ИР отсутствовали. Таким образом, иФНОα улучшали чувствительность к инсулину только у пациентов без ожирения.

Еще в двух работах влияние иФНОα зависело от первоначальной выраженности ИР [21, 22]. В исследовании D.N. Kiortsis и соавт. [21] 28 больных РА и 17 пациентов с АС получали ИНФ (3 мг/кг для РА, 5 мг/кг для АС) в течение 6 мес. В целом за этот период индексы НОМА-IR и QUICKI не изменились, но у 14 больных с наиболее высокой исходной ИР (>75-го перцентиля НОМА-IR) отмечена их позитивная динамика. Различий между пациентами с РА и с АС не выявлено.

В проспективном исследовании I. Stagakis и соавт. [22] больные с высокой активностью РА получали иФНОα (ИНФ, АДА или ЭТЦ) в течение 12 нед. У пациентов с ИР (НОМА-IR >2,0) до начала терапии ГИБП уровень инсулина и НОМА-IR к концу наблюдения уменьшились, а QUICKI — увеличился. Достоверных различий этих показателей до и после лечения иФНОα в группе без ИР не было.

По данным I. Ferraz-Amaro и соавт. [23], использование иФНОα при РА не привело к значимому изменению ИР (индекса НОМА2-IR) через 12 мес, хотя к 3-му месяцу наблюдали умеренное транзиторное повышение чувствительности к инсулину. Особенности работы были запрет на назначение глюкокортикоидов и исключение пациентов с ожирением, СД, кардиоваскулярными заболеваниями (см. табл. 1).

Столь же противоречивые данные были получены при неревматических заболеваниях. Так, 6-месячная терапия ЭТЦ и АДА приводила к увеличению индекса QUICKI у больных псориазом [24, 25], но только в одном из двух исследований это сопровождалось снижением НОМА-IR [25]. Кроме того, в работе E. Martinez-Abundis и соавт. [26] применение ЭТЦ в течение 2 нед при псориазе не влияло на результаты эугликемического клэмп-теста, хотя сопровождалось уменьшением уровня инсулина натощак. У больных язвенным колитом и БК 3,5-месячная динамика индекса НОМА-IR на фоне лечения ИНФ отсутствовала [27].

Абатацепт

По данным регистра National Bank for Rheumatic Diseases, включавшего сведения о 13 669 пациентах с РА (средний возраст — 58,6 года, длительность заболевания — 14,4 года), частота новых случаев СД 2-го типа при РА в США оказалась в 1,37 (1,29–1,45) раза выше, чем в общей популяции. Использование абатацепта (АБЦ) сопровождалось снижением риска развития СД почти в 2 раза по сравнению с монотерапией МТ (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,31–0,89) [4].

Существуют доказательства воздействия блокады костимуляции Т-лимфоцитов как на синтез инсулина, так и на чувствительность к нему периферических тканей. Предполагают, что при СД 1-го типа имеет место активация Т-лимфоцитов. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование больных с ранним СД 1-го типа (длительность заболевания до 100 дней) с относительно сохранной выработкой инсулина продемонстрировало замедление угасания функции β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы при использовании АБЦ. В течение 2 лет наблюдения 77 пациентов получали внутривенно АБЦ 10 мг/кг (максимум 1000 мг на инфузию), 35 больных — плацебо (ПЛ; 1, 14, 28-й дни, затем 1 раз в месяц, всего 27 инфузий за 2 года). После нагрузочного теста с едой оценивали концентрацию С-пептида в крови. В группе АБЦ площадь под кривой уровня С-пептида была на 59% выше, а ее снижение запаздывало на 9,6 мес по сравнению с группой ПЛ. Концентрация HbA1c оказалась ниже при применении ГИБП [28].

Те же пациенты были прослежены в течение 1 года после отмены препарата. В конце исследования уровень С-пептида оставался выше, а HbA1c — ниже у больных, ранее получавших АБЦ, что позволило сделать вывод о том, что положительный эффект АБЦ сохраняется по крайней мере в течение 12 мес после прекращения терапии [29].

С помощью цитофлуориметрии у части больных оценивали подтипы иммунных клеток. В группе ПЛ увеличение CD4+CD45R0+CD62L+ Т-клеток памяти ассоциировалось с уменьшением концентрации С-пептида во время последующего визита. При лечении АБЦ происходило зна-

чительное сокращение количества CD4+CD45R0+CD62L+ Т-клеток в крови и увеличение экспансии наивных CD4+CD45R0-CD62L+ Т-клеток, что сопровождалось замедлением снижения уровня С-пептида [30].

С другой стороны, у мышей с диет-индуцированным ожирением терапия АБЦ приводит к потере массы тела, уменьшению размеров адипоцитов и ИР (индекса НОМА-IR). Макрофаги жировой ткани переключаются с М1- на М2-путь активации. Параллельно в подкожной жировой клетчатке увеличивается экспрессия мРНК адипонектина, обладающего антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [31].

В пилотной работе F. Ursini и соавт. [32] АБЦ способствовал улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину у больных РА. В исследование было включено 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст — 52,7 года) с умеренной и высокой активностью РА, несмотря на терапию МТ. Исходно и через 6 мес внутривенного применения АБЦ проводили пероральный глюкозотолерантный тест и рассчитывали индекс чувствительности к инсулину по методу Матсуда (ИЧИ). Уровни глюкозы и инсулина уменьшались, а ИЧИ значительно увеличивался после лечения АБЦ (с $3,7 \pm 2,6$ до $5,0 \pm 3,2$; $p=0,003$). Кроме того, снижался уровень HbA1c (с $5,5 \pm 0,4$ до $5,3 \pm 0,3\%$; $p=0,04$). Изменений функции β -клеток поджелудочной железы у больных РА, получавших АБЦ, выявлено не было, что можно объяснить исходным отсутствием выраженного снижения синтеза инсулина у пациентов без СД.

Тоцилизумаб

Как уже было сказано выше, частота новых случаев СД у пациентов с РА при использовании ТЦЗ оказалась сопоставима с таковой при применении МТ [4].

В то же время две работы продемонстрировали улучшение контроля гликемии под действием ТЦЗ [33, 34]. В одной из них ТЦЗ в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед получали 39 больных РА (10 — с сопутствующим СД, 29 — без СД). Через 6 мес уровень HbA1c снижался у всех пациентов: при СД — с $7,17 \pm 0,72$ до $6,00 \pm 0,39\%$ ($p<0,001$), у больных без СД — с $5,59 \pm 0,32$ до $5,42 \pm 0,36\%$ ($p<0,05$). Важно отметить, что при СД уменьшение концентрации HbA1c происходило уже в течение первого месяца применения ТЦЗ, до изменения дозы глюкокортикоидов, и сохранялось в дальнейшем, что позволило снизить дозу сахароснижающих препаратов к концу исследования [33].

Во второй работе в медицинских документах больных РА собрали сведения об уровне HbA1c до и через 3 мес

после начала терапии ТЦЗ ($n=67$), ИНФ ($n=25$), ЭТЦ ($n=41$), АДА ($n=33$), ГЛМ ($n=44$), ЦЗП ($n=11$). Встречаемость сопутствующего СД (49,8 и 50,8% соответственно) и частота применения сахароснижающих препаратов, такролимуса, глюкокортикоидов и их дозы в группах ТЦЗ и иФНО α не различались. Пациенты, леченные иФНО α , были старше (67,8 года против 54,2 года; $p=0,036$), чаще получали МТ (68,8% против 40,3%; $p<0,001$) и реже — другие ГИБП до включения в исследование (27,9% против 49,3%; $p=0,002$), также среди них было больше серонегативных по РФ (32,2% против 17,9%; $p=0,022$), чем среди больных, леченных ТЦЗ. Оба класса препаратов снижали концентрацию HbA1c к 3-му месяцу терапии, но динамика оказалась более выраженной в группе ТЦЗ (среднее Δ HbA1c для иФНО α составило 0,1%, для ТЦЗ — 0,4%; $p<0,001$). Клинически значимое улучшение (Δ HbA1c $\geq 0,5\%$) выявлено в 27,3% случаев на фоне приема ТЦЗ и только в 5,1% — иФНО α (ОШ 5,59; 95% ДИ 2,56–12,2; $p<0,001$). Наряду с применением ГИБП с Δ HbA1c $\geq 0,5\%$ ассоциировались только наличие СД (ОШ 3,13; 95% ДИ 0,99–9,88; $p=0,051$) и усиление сахароснижающей терапии (ОШ 6,77; 95% ДИ 2,35–19,5; $p<0,001$) [34].

Данные о влиянии ГИБП на динамику HbA1c у больных РЗ представлены в табл. 2.

Отсутствием сопутствующего СД можно объяснить тот факт, что в пилотном исследовании O. Schultz и соавт. [35] у 11 больных РЗ (7 женщин, 4 мужчины, средний возраст — $50,7 \pm 4,4$ года) на фоне 3-месячной терапии ТЦЗ изменений уровня HbA1c не выявлено. Однако индекс НОМА-IR снижался преимущественно за счет уменьшения концентрации инсулина.

Улучшение чувствительности к инсулину через 6 мес применения ТЦЗ при РА подтверждено в упомянутой ранее работе D.-Y. Chen и соавт. [17]. Кроме того, подобные результаты получены при проведении субанализа III фазы исследования TOWARD [36]. ИР (НОМА-IR $\geq 2,2$) была исходно диагностирована у 328 (37%) из 893 пациентов с умеренной и высокой активностью РА, несмотря на применение БПВП. Индекс НОМА-IR коррелировал с возрастом, высоким ИМТ, систолическим и диастолическим артериальным давлением, РФ-позитивностью и уровнем ИЛ6, а также низкой концентрацией рецепторов к ИЛ6. После рандомизации 221 больного с ИР в дополнение к стабильной терапии БПВП начали получать ТЦЗ, 107 — ПЛ. Через 24 нед НОМА-IR снизился в группе ТЦЗ (Δ НОМА-IR = -1,97; $p<0,01$), но не ПЛ (Δ НОМА-IR = -0,77; $p=0,33$) [36].

Таблица 2 Влияние ГИБП на уровень HbA1c у больных РЗ

Автор, год, источник	Диагноз	Число пациентов, препарат	Длительность наблюдения	Наличие СД, %	Динамика HbA1c
Schultz O. и соавт., 2010 [35]	РЗ	11 ТЦЗ	3 мес	0	Не изменялся
Ogata A. и соавт., 2010 [33]	РА	39 ТЦЗ	6 мес	25,6	Снижался
Gupta-Ganguli M. и соавт., 2011 [5]	РА, БК	8 иФНО α	Нет данных (до 10 лет)	100	«
Ursini F. и соавт., 2015 [32]	РА	15 АБА	6 мес	0	«
Wood R.R. и соавт., 2018 [7]	РА	102 иФНО α	Нет данных	Нет данных	Не изменялся
Otsuka Y. и соавт., 2018 [34]	РА	154 иФНО α 67 ТЦЗ	3 мес	49 50,8	Снижался «

В двух проспективных исследованиях достоверных изменений ИР и концентрации С-пептида на фоне 6-месячной терапии ТЦЗ выявлено не было, но небольшой размер выборок (14 и 19 больных РА) без групп сравнения ограничивает ценность полученных данных [37, 38].

Данные о влиянии ТЦЗ и АБЦ на индексы HOMA-IR и QUICKI у больных РА представлены в табл. 3.

Ритуксимаб

РТМ не оказывает значимого влияния на риск развития СД при РА [4]. Более того, его применение у 81 пациента с ранним СД 1-го типа не имело преимуществ по сравнению с ПЛ в отношении редукции доз инсулина или снижения уровня HbA1c, хотя и сопровождалось замедлением потери секреторной функции β -клеток поджелудочной железы (по концентрации С-пептида) [39]. Существуют доказательства быстрого купирования ИР так называемого В-типа при использовании РТМ, в том числе в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии [40, 41]. В-тип ИР — редкий синдром, характеризующийся тяжелой гипергликемией, рефрактерной к большим дозам инсулина. Он связан с наличием антител к рецепторам гормона и может встречаться у больных с аутоиммунными РЗ. При «классическом» варианте ИР РТМ, по-видимому, не эффективен.

Анакинра и канакинумаб

Работ, посвященных изучению влияния ингибиторов ИЛ1 на углеводный обмен, достаточно много. Однако ни в одном из них не участвовали пациенты с РЗ. В двойном слепом плацебоконтролируемом 5-летнем исследовании CANTOS [42] оценили способность различных доз канакинумаба влиять на риск СД 2-го типа, а также контроль гликемии у 10 061 больного с перенесенным инфарктом миокарда и концентрацией СРБ ≥ 2 мг/л. Только 10,4% пациентов исходно не имели нарушений углеводного обмена, 40,3% больных страдали СД, у 49,3% диагностирован предиабет. Предикторами новых случаев СД 2-го типа являлись высокие уровни СРБ и ИЛ6. Несмотря на то что канакинумаб снижал их, препарат не предотвращал развитие самого эндокринного заболевания. У больных СД 2-го типа в первые 6–9 мес лечения канакинумабом, независимо от дозы, наблюдали уменьшение концентрации HbA1c, хотя в дальнейшем этот эффект исчезал. Возможно, динамика была обусловлена «внешними» причинами, например изменениями антидиабетической терапии, сменой стиля жизни, так как в другой работе 4-месячное применение канакинумаба у 556 пациентов с относительно хорошо контролируемым СД 2-го типа не

вызывало изменений уровней HbA1c, инсулина и индекса HOMA-IR [43]. В то же время рандомизированное исследование анакинры, антагониста рецепторов ИЛ1, продемонстрировало уменьшение концентрации HbA1c, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и функции β -клеток островков Лангерганса через 13 нед у 70 больных СД 2-го типа [44]. Последний эффект частично сохраняется даже спустя 39 нед после отмены анакинры: отношение проинсулин/инсулин оставалось ниже, чем в группе ПЛ, что свидетельствует об органосберегающем действии препарата [45]. Хорошие результаты при длительном наблюдении выявлены у тех пациентов, у кого на фоне лечения снизился уровень HbA1c. Усиление начальной фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы уже через 4 нед применения анакинры при СД 2-го типа подтверждено также в работе P.C. van Rorpel и соавт. [46]. Несмотря на это, у детей с дебютом СД 1-го типа ни канакинумаб ($n=45$), ни анакинра ($n=25$) не влияли на концентрацию С-пептида через 12 и 9 мес терапии соответственно [47]. У больных с нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа при использовании канакинумаба скорость секреции инсулина не нарастала [48].

У 14 взрослых пациентов с СД 1-го типа и избыточной массой тела обнаружено улучшение чувствительности к инсулину по результатам эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста и уменьшение уровня HbA1c спустя 1 мес после короткого курса (1 нед) терапии анакинрой [49].

Заключение

Приведенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о благоприятном влиянии различных ГИБП на углеводный обмен в целом, однако выбор определенного класса препаратов должен быть обусловлен, прежде всего, конкретной клинической ситуацией. Так, для профилактики развития СД 2-го типа при РЗ, по-видимому, целесообразно использовать иФНО α и АБЦ. Более того, иФНО α в первую очередь следует назначать пациентам с высокой ИР, вызванной воспалением, а не ожирением. В то же время РТМ стоит рассматривать как препарат выбора при аутоиммунном генезе ИР. Улучшить контроль гликемии у больных с ИР в рамках сопутствующего СД 2-го типа могут иФНО α и ТЦЗ. АБЦ и ингибиторы ИЛ1 обладают органосберегающим действием в отношении β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, показаниями к их назначению следует считать дебют СД 1-го типа или начало снижения секреции инсулина при СД 2-го типа.

Таблица 3 Влияние ТЦЗ и АБЦ на индексы HOMA-IR и QUICKI у больных РА

Автор, год, источник	Препарат	Число пациентов	Длительность наблюдения	Динамика HOMA-IR	Динамика QUICKI
Stagakis I. и соавт., 2012 [22]	АБЦ	7	12 нед	Не изменялся	Нет данных
Schultz O. и соавт., 2010 [35]	ТЦЗ	11*	3 мес	Снижался	« »
Mirjafari H. и соавт., 2013 [36]	ТЦЗ	221	24 нед	« »	« »
Chen D.-Y. и соавт., 2015 [17]	ТЦЗ	24	6 мес	« »	« »
Makrilakis K. и соавт., 2015 [37]	ТЦЗ	19	6 мес	Не изменялся	Не изменялся
Tournadre A. и соавт., 2017 [38]	ТЦЗ	14	6 мес	« »	Нет данных

Примечание. * — включены пациенты с различными РЗ.

Необходимо учитывать, что большинство исследований, включенных в данный обзор, проводились ретроспективно на небольших разнородных группах пациентов с выбором в качестве конечных точек суррогатных маркеров (например, индекса НОМА-IR). В ряде случаев полученные результаты достаточно противоречивы, поэтому для более обоснованных суждений о месте того или иного препарата в профилактике и лечении СД при РЗ нужны дальнейшие масштабные длительные тщательно спланированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
- Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305:2525-31. doi: 10.1001/jama.2011.878
- Antohe J, Bili A, Sartorius JA, et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Care Res*. 2012;64(2):215-21. doi: 10.1002/acr.20657
- Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, et al. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:848-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209954
- Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, et al. Does therapy with anti-TNF- γ improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2011;34:e121. doi: 10.2337/dc10-1334
- Da Silva BS, Bonfa E, de Moraes JC, et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals*. 2010;38(5):567-9. doi: 10.1016/j.biologicals.2010.05.003
- Wood PR, Manning E, Baker JF, et al. Blood glucose changes surrounding initiation of tumor-necrosis factor inhibitors and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in veterans with rheumatoid arthritis. *World J Diabetes*. 2018;9(2):53-8. doi: 10.4239/wjd.v9.i2.53
- Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, et al. Metabolic and Vascular Effects of Tumor Necrosis Factor- α Blockade with Etanercept in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *J Vasc Res*. 2005;42:517-25. doi: 10.1159/000088261
- Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ, Scheen AJ. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1316-9. doi: 10.1210/jcem.85.3.6417
- Di Rocco P, Manco M, Rosa G, et al. Lowered tumor necrosis factor receptors, but not increased insulin sensitivity, with infliximab. *Obes Res*. 2004;12:734-9. doi: 10.1038/oby.2004.86
- Miranda-Fillooy JA, Llorca J, Camero-Lopez B, et al. TNF- α antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Clin Exper Rheumatol*. 2012;30:850-5.
- Gonzalez-Gay MA, De Matias J M, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:83-6.
- Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1495-8. doi: 10.1007/s10067-007-0539-8
- Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg*. 2007;62(4):218-22. doi: 10.1179/acb.2007.035
- Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor- α treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol*. 2008;35(2):355-7.
- Bissell LA, Hensor EM, Kozera L, et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis – results from the IDEA study. *Rheumatology*. 2016;55(12):2181-90. doi: 10.1093/rheumatology/kew306
- Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:52. doi: 10.1186/s13075-015-0559-8
- Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
- Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, Pedersen BK. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF α therapy. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):91-6. doi: 10.1080/03009740601179605
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R160. doi: 10.1186/ar3900
- Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):765-6. doi: 10.1136/ard.2004.026534
- Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R141. doi: 10.1186/ar3874
- Ferraz-Amaro I, Arce-Franco M, Muniz J, et al. Systemic blockade of TNF- α does not improve insulin resistance in humans. *Horm Metab Res*. 2011;43(11):801-8. doi: 10.1055/s-0031-1287783
- Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1325-30. doi: 10.1111/jdv.12814
- Marra M, Campanati A, Testa R, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(4):731-6. doi: 10.1177/039463200702000408
- Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res*. 2007 Nov;299(9):461-5. doi: 10.1007/s00403-007-0784-3

Прозрачность исследования

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

27. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Malliaraki N, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(3):283-8. doi: 10.1097/MEG.0b013e328325d42b
28. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):412-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60886-6
29. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1069-75. doi: 10.2337/dc13-0604
30. Orban T, Beam CA, Xu P, et al. Reduction in CD4 central memory T-cell subset in costimulation modulator abatacept-treated patients with recent-onset type 1 diabetes is associated with slower C-peptide decline. *Diabetes*. 2014;63(10):3449-57. doi: 10.2337/db14-0047
31. Fujii M, Inoguchi T, Batchuluun B, et al. CTLA-4Ig immunotherapy of obesity-induced insulin resistance by manipulation of macrophage polarization in adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(1):103-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.034
32. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e888. doi: 10.1097/MD.0000000000000888
33. Ogata A, Morishima A, Hirano T, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1164-5. doi: 10.1136/ard.2010.132845
34. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196368. doi: 10.1371/journal.pone.0196368
35. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
36. Mirjafari H, Wang J, Kleerman M, et al. Insulin resistance is improved by tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: results from the TOWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):A414-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1259 [Abstracts book].
37. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, et al. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):419-27. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1
38. Tournadre A, Pereira B, Dutheil, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-46. doi: 10.1002/jcsm.12189
39. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37(2):453-9. doi: 10.2337/dc13-0626
40. Iseri K, Iyoda M, Shikida Y, et al. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature. *Diabet Med*. 2017;34(12):1788-91. doi: 10.1111/dme.13524
41. Klubo-Gwiedzinska J, Lange M, Cochran E, et al. Combined Immunosuppressive Therapy Induces Remission in Patients With Severe Type B Insulin Resistance: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2353-60. doi: 10.2337/dc18-0884
42. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002
43. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
44. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:1517-26. doi: 10.1056/NEJMoa065213
45. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1663-8. doi: 10.2337/dc09-0533
46. Van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-73. doi: 10.1111/dom.12357
47. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60023-9
48. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
49. Van Asseldonk EJ, van Poppel PC, Ballak DB, et al. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2015;160(2):155-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.003

Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М.

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

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

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Contacts: Maria Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 21.02.19

Цель исследования — оценить возможность использования варьирующего интервала между внутривенными инфузиями тоцилизумаба (ТЦЗ) в качестве инструмента для выбора оптимальной схемы лечения при системном варианте ювенильного артрита (сЮИА).

Материал и методы. В наблюдательное ретроспективное исследование было включено 72 пациента (29 мальчиков и 43 девочки) с диагнозом сЮИА, верифицированным согласно критериям ILAR, получавших ТЦЗ ≥ 12 мес, у которых предшествующая терапия различными противоревматическими препаратами оказалась неэффективной. Изучалась динамика основных клинических и лабораторных показателей активности сЮИА на фоне коррекции интервала между инфузиями.

Результаты и обсуждение. В исследованной группе медиана возраста дебюта составила 3,8 [2,1; 5,9] года, продолжительности заболевания перед назначением ТЦЗ — 26,5 [9,25; 62,25] мес. Терапию продолжают 70 пациентов, медиана продолжительности терапии 5,0 [2,75; 6,38] года. Исходный интервал между инфузиями ТЦЗ составил 2 нед у 49 (1-я группа) и 4 нед — у 23 пациентов (2-я группа). После 6 мес терапии во 2-й группе интервал сокращен до 2 нед у 15 (65,2%) пациентов в связи со снижением эффективности.

При пролонгировании сроков между введениями ТЦЗ у пациентов 1-й группы, не достигших неактивного статуса болезни на 1-м году заболевания, выявлено достоверное повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка и обострение системных проявлений сЮИА ($p < 0,01$) при отсутствии статистически значимой динамики показателей суставного статуса ($p > 0,05$). У 40% этих пациентов отмечено вовлечение «новых» суставов, в том числе тазобедренных. «Предвестниками» обострения в период увеличения интервалов между инфузиями являлись: артралгии (88%), миалгии (65%), боли в горле (30%), дисфория (50%, чаще у детей дошкольного возраста), нарастание уровня ферритина и числа лейкоцитов. У 90,3% больных, достигших неактивного статуса болезни, удалось постепенно увеличить интервал между инфузиями. У 6 пациентов ТЦЗ отменен путем постепенного увеличения интервалов, у 4 из них терапия возобновлена с исходным интервалом 2 нед через 3, 6, 21 и 22 мес соответственно, у двух пациенток сохраняется безмедикаментозная ремиссия 23 и 20 мес. Сокращение интервалов до исходных 2 нед выполнено у 13 (18,1%) пациентов. Развитие обострений с необходимостью сокращения интервала до исходного чаще всего наблюдалось на 24–35-м месяце терапии, что хронологически совпало с периодом активного роста. В настоящее время 15 пациентов получают ТЦЗ с интервалом 5–6 нед, 40 — с интервалом 4 нед, 9 больных — 3 нед, у 6 пациентов попытка увеличения интервала свыше 2–2,5 нед оказалась неудачной.

Заключение. Накопленный опыт свидетельствует о необходимости соблюдения двухнедельного интервала между инфузиями ТЦЗ на начальном этапе терапии у большинства больных сЮИА до достижения неактивной стадии болезни с последующим индивидуальным плавным увеличением интервала до 4 нед (по 2–3 дня под тщательным врачебным контролем), при появлении начальных признаков обострения необходимо сокращение интервала до 2 нед. До решения вопроса о полной отмене ТЦЗ целесообразно увеличить интервал между инфузиями до 5–6 нед под тщательным клинико-лабораторным контролем.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит; тоцилизумаб; ремиссия.

Для ссылки: Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М. Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):229–234

OPTIMIZATION OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS TREATMENT REGIMENS WITH CORRECTION OF TOCILIZUMAB INTRAVENOUS ADMINISTRATION ACCORDING TO DATA OF OBSERVATIONAL RETROSPECTIVE STUDY

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Kostareva O.M.

Objective: to assess the possibility of using varying interval between intravenous infusions of tocilizumab (TCZ) as a tool for choosing the optimal treatment regimen in systemic juvenile arthritis (SJA).

Subjects and methods. The observational retrospective study included 72 patients (29 boys and 43 girls) with a SJA fulfilled ILAR criteria, who received TCZ ≥ 12 months, in which previous therapy with various anti-rheumatic drugs was ineffective. We studied the changes of the main clinical and laboratory parameters of the SJA activity after correction of the interval between infusions.

Results and discussion. In the studied group median age of onset was 3.8 [2.1; 5.9] years, duration of disease before the appointment of TCZ — 26.5 [9.25; 62.25] months. Therapy is continued by 70 patients, the median duration of therapy is 5.0 [2.75; 6.38] years. The initial interval between TCZ infusions was 2 weeks in 49 (group 1) and 4 weeks in 23 patients (group 2). After 6 months of therapy in group 2, the interval was reduced to 2 weeks in 15 (65.2%) patients due to decreased effectiveness. Prolongation of the period between the introduction of TCZ in patients of group 1 who did not reach the inactive status of the disease in the 1st year of the disease resulted in a significant

increase of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level and exacerbation of systemic manifestations of SJA ($p < 0.01$) in the absence of statistically significant changes of joint status parameters ($p > 0.05$). 40% of these patients had involvement of «new» joints, including hip joints. «Harbingers» of exacerbation in the period of increasing intervals between infusions were: arthralgia (88%), myalgia (65%), sore throat (30%), dysphoria (50%, more often in preschool children), increase of ferritin level and number of leukocytes. In 90.3% of patients who have reached the inactive status of the disease, it was possible to gradually increase the interval between infusions. In 6 patients, TCZ was canceled by gradually increasing the intervals, in 4 of them, therapy was resumed at an initial interval of 2 weeks after 3, 6, 21 and 22 months, respectively, in two patients, a drug-free remission was maintained during 23 and 20 months. Reduction of intervals to the initial 2 weeks was performed in 13 (18.1%) patients. The development of exacerbations with the need to reduce the interval to the initial one was most often observed at 24–35 months of therapy, which chronologically coincided with the period of active growth. Currently, 15 patients receiving TCZ with an interval of 5–6 weeks, and 40 – with an interval of 4 weeks, 9 patients – 3 weeks, in 6 patients attempt to increase the interval to more than 2–2,5 weeks was unsuccessful.

Conclusion. Experience suggests the need to comply with a two-week interval between infusions of TCZ at the initial stage of therapy in most patients with SJA until the inactive stage of the disease, followed by a smooth individual increase in the interval to 4 weeks (2–3 days under careful medical supervision). Appearance of initial signs of exacerbation, requires to reduce the interval to 2 weeks. Before deciding on the complete withdrawal of TCZ, it is advisable to increase the interval between infusions to 5–6 weeks under careful clinical and laboratory control.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis; tocilizumab; remission.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Kostareva OM. Optimization of systemic juvenile arthritis treatment regimens with correction of tocilizumab intravenous administration according to data of observational retrospective study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):229–234 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-229-234

Многие клинические и лабораторные проявления ревматоидного артрита (РА) взрослых, а также ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) обусловлены повышенным уровнем интерлейкина 6 (ИЛ6) [1]. Актуальность ингибирования ИЛ6 для лечения РА взрослых, ЮИА с системным началом (сЮИА) и полиартикулярного варианта ЮИА (пЮИА) доказана в многочисленных исследованиях. Для этого используется тоцилизумаб (ТЦЗ) — рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к рецептору ИЛ6, которое селективно связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6. В рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике у взрослых пациентов с РА и у больных сЮИА и пЮИА продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость ТЦЗ [2–8]. В Российской Федерации ТЦЗ является основным ГИБП, используемым для лечения сЮИА, что предполагает наличие большого практического опыта его применения [6, 7, 9], однако до настоящего времени четкие рекомендации по возможным схемам коррекции терапии у этих пациентов отсутствуют.

Цель исследования — оценить возможность использования варьирующего интервала между внутривенными инфузиями ТЦЗ для выбора оптимальной схемы лечения сЮИА.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 72 пациента с сЮИА, у которых сохранялась клиническая и лабораторная активность болезни, а предшествующая терапия различными противоревматическими препаратами оказалась неэффективной. Диагноз был верифицирован согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [10]. Основанием для включения в исследование была продолжительность терапии ТЦЗ ≥ 12 мес с возможностью регулярной оценки динамики состояния и надлежащим комплаенсом. До регистрации ТЦЗ при сЮИА в 2012 г. сроки проведения инфузии ТЦЗ обуславливались клинической картиной заболевания и регулировались в зависимости от полученного эффекта, в дальнейшем исходный начальный интервал у всех пациентов составлял 2 нед. В ходе исследования изучалась динамика клинических симптомов

(лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты, суставной синдром) и лабораторных показателей (уровень гемоглобина, число лейкоцитов/гранулоцитов, тромбоцитов, СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ — и ферритина). У всех пациентов анализировалась возможность развития синдрома активации макрофагов (САМ) [11]. Эффективность терапии ТЦЗ оценивалась по динамике наиболее значимых клинических и лабораторных параметров, возможности уменьшения объема сопутствующей противоревматической терапии, времени и частоте ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace и соавт. [12]. В ходе наблюдения коррекция интервалов между инфузиями и дозы ТЦЗ проводилась в зависимости от активности заболевания, уровня и устойчивости достигнутого ответа на терапию, а также ее переносимости.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки количественных переменных использована описательная статистика: медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Мы использовали U-тест по методу Манна–Уитни для сравнения количественных переменных в двух группах, критерий χ^2 для сравнения качественных параметров и точный критерий Фишера, если число наблюдений в одной из подгрупп было менее 5. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице.

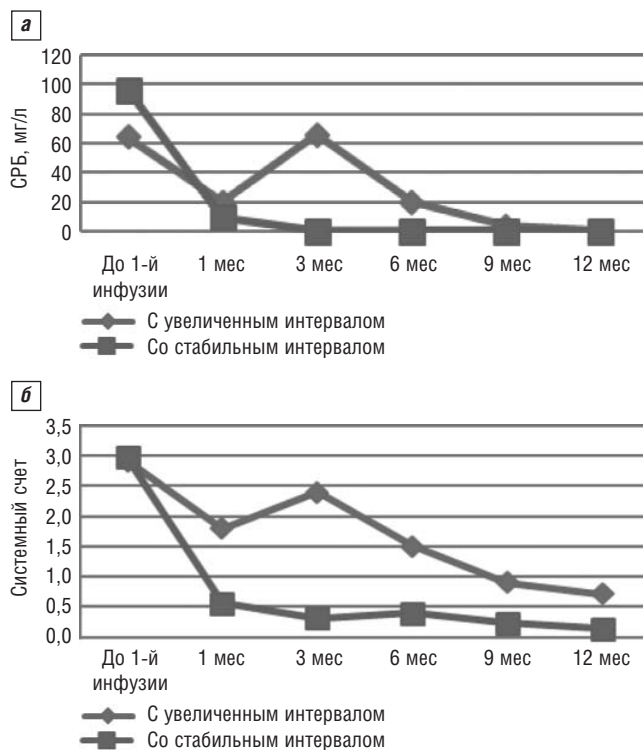
На момент начала терапии ТЦЗ у всех пациентов зафиксирован активный статус болезни: 64 (88,9%) больных имели системные проявления (средний системный счет был равен 4, варьируя от 1 до 7), 70 (97,2%) — суставной синдром, 14 (19,4%) ранее перенесли САМ. Терапию продолжают 70 пациентов, медиана продолжительности терапии 5,0 [2,75; 6,38] года. Исходный интервал между инфузиями ТЦЗ составил 2 нед у 49 (1-я группа), 4 нед — у 23 пациентов (2-я группа). Через 6 мес после начала терапии во 2-й группе интервал сокращен до 2 нед у 15 (65,2%) пациентов в связи

с ускользанием эффекта. При увеличении интервалов между введениями ТЦЗ на 1-м году заболевания среди пациентов 1-й группы до достижения статуса неактивной болезни нами выявлено достоверное повышение уровня СРБ ($p=0,024$) и обострение системных проявлений сЮИА ($p=0,007$; см. рисунок) при отсутствии статистически значимой динамики суставного статуса (для числа активных суставов $p=0,652$, для числа суставов с ограничением функции $p=0,372$), однако у 40% этих пациентов на данном этапе отмечено вовлечение «новых» суставов, в том числе тазобедренных. В период

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	сЮИА (n=72)
Мальчики/девочки, n	29/43
Возраст дебюта, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,1; 5,9]
Возраст начала терапии ТЦЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,13 [4,5; 11,0]
Продолжительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [0,8; 5,2]
РФ+, n	0
АНФ+, n	0
Поражение глаз (увеит), n	0
Предшествующая терапия, %:	
НПВП	86
ГК <i>per os</i>	81,6
метотрексат	95,8
ГИБП	22,2

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.



Динамика уровня СРБ (а) и системного счета (б) в первые 12 мес терапии в группах со стабильным и увеличенным интервалом между инфузиями

увеличения интервалов между инфузиями «предвестниками» обострения являлись: артралгии (88%), миалгии (65%), боли в горле (30%), дисфория (50%; чаще у детей дошкольного возраста), увеличение уровня ферритина и числа лейкоцитов.

За весь период наблюдения на фоне терапии ТЦЗ у 8 (11,1%) пациентов диагностирован САМ, двое из них не имели эпизодов САМ в анамнезе, и развитие САМ у них можно достоверно связать с превышением рекомендованного интервала между инфузиями на 1-м году терапии, у 6 других это были повторные эпизоды САМ. В исследуемой группе не было пациентов, у которых терапия ТЦЗ была прекращена в связи с развитием САМ.

У 90,3% больных, достигших неактивного статуса болезни, удалось плавно увеличить интервал между инфузиями. У 6 пациентов после постепенного увеличения интервалов максимально до 6 нед ТЦЗ отменен, у 4 из них терапия возобновлена с исходным интервалом 2 нед через 3, 6, 21 и 22 мес соответственно, у двух пациенток сохраняется безмедикаментозная ремиссия продолжительностью 23 и 20 мес. Сокращение интервалов до исходных 2 нед осуществлено у 13 (18,1%) пациентов, что было обусловлено частичной утратой эффекта и позволило восстановить контроль над активностью сЮИА. Максимальное число обострений с необходимостью сокращения интервала до исходного отмечалось на 24–35-м месяце терапии, что хронологически совпало с периодом активного роста. На настоящий момент 15 (20,8%) пациентов получают ТЦЗ с интервалом 5–6 нед, 40 (55,6%) – 4 нед, 9 (12,5%) – 3 нед, у 6 (11,1%) больных попытка увеличения интервала свыше 2–2,5 нед не увенчалась успехом.

Обсуждение

сЮИА ввиду своей тяжести и высокого риска неблагоприятного исхода является заболеванием, которое требует своевременной и адекватной терапии. Наиболее крупное постмаркетинговое исследование, в которое было включено 417 пациентов с сЮИА, продемонстрировало, что применение ТЦЗ дает шанс для достижения ремиссии при хорошем профиле безопасности [13]. Однако не следует забывать о том, что сЮИА является хроническим заболеванием, требующим на сегодняшний день в подавляющем большинстве случаев очень длительной терапии, поэтому закономерно актуальным остается вопрос о том, как регулировать частоту инфузий и в каких случаях препарат можно отменить.

В данном фрагменте нашего исследования мы сконцентрировали свое внимание на пациентах, получавших ТЦЗ более 12 мес, что было обусловлено необходимостью оценки возможностей по коррекции терапии после достижения низкой активности сЮИА, в идеале – неактивного статуса болезни. По этой причине в исследование не вошли пациенты, которым ТЦЗ был отменен в связи с развитием неблагоприятных реакций (НР), так как во всех случаях инфузионные реакции мы наблюдали в течение первого года терапии, в основном на второе-третье введение ТЦЗ, чаще у детей с низкой массой тела, что соответствует данным других авторов [9, 13]. Указанное ограничение по минимальной длительности терапии ТЦЗ было введено, поскольку медиана периода достижения неактивной фазы болезни в нашем предыдущем исследовании составила 10,0 [1,0; 18,0] мес [14].

Мы начали применять ТЦЗ для лечения сЮИА в нашем центре в 2009 г. На тот момент методика его использования у детей базировалась исключительно на исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с РА и трех публикациях, посвященных изучению его эффективности при сЮИА [2, 15–17]. При РА использовался 4-недельный интервал между введениями ТЦЗ, тогда как при сЮИА его вводили каждые 2 нед. Позднее в исследовании CHERISH при пЮИА также использовался 4-недельный интервал между инфузиями [4]. С учетом этих данных у наших первых пациентов инфузии первоначально также планировались с интервалом в 4 нед. Применение ТЦЗ продемонстрировало быстрый положительный эффект у всех больных с купированием лихорадки, уменьшением других системных проявлений, активности полиартрита и снижением уровня лабораторных маркеров воспаления. Однако у подавляющего большинства пациентов практический опыт продемонстрировал быструю истощаемость первоначального эффекта, что требовало дополнительного назначения НПВП, коррекции дозы пероральных ГК, в ряде случаев внутрисуставного и внутривенного введения ГК и, в конечном итоге, сокращения интервала между инфузиями до 2–3 нед у 65,2% наших пациентов. Только у 8 пациентов, начинавших терапию ТЦЗ исходно с 4-недельным интервалом между инфузиями, удалось достичь неактивного статуса болезни при этом режиме введения. Следует отметить, что среди них не было тех, кто перенес САМ, имел серозиты и лихорадку на момент начала терапии ТЦЗ. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании М.М. Костика и соавт. [18], которые показали, что назначение ТЦЗ при сЮИА с начальным интервалом между инфузиями 4 нед возможно при относительно благоприятном течении заболевания: более низких суррогатных показателях активности, отсутствии висцеритов, эпизодов САМ.

Иная ситуация складывается в случае достижения неактивного статуса болезни. Исследования при РА у взрослых пациентов, достигших ремиссии, продемонстрировали возможность увеличения интервала между инфузиями ТЦЗ до 6 нед [19]. В исследовании Е.А. Kessler и соавт. [20] при сЮИА показано, что интервал между инфузиями может быть увеличен до 3 нед без потери эффективности терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании TENDER [21] и в исследовании, выполненном М.М. Костиком и соавт. [18], также продемонстрированы эффективность и безопасность постепенного увеличения интервалов у пациентов, достигших неактивного статуса болезни.

В нашем исследовании на фоне терапии ТЦЗ САМ перенесли 11,1% пациентов, что в целом соответствует имеющимся данным литературы (10,4% по данным исследования М.М. Костика и соавт. [9]). При этом только у двоих пациентов это были первые случаи развития САМ с момента начала заболевания, которые достоверно были связаны с превышением рекомендованного интервала между инфузиями. Все пациенты, перенесшие САМ, в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные литературы об отсутствии риска повышения частоты САМ на фоне лечения ТЦЗ, хотя нельзя игнорировать тот факт, что ТЦЗ существенно видоизменяет картину САМ [22].

У пациентов, получавших ТЦЗ более 12 мес, обострения сЮИА зафиксированы в 18,1% случаев. Эти результаты отличаются от данных исследования М.М. Костика и соавт. [9], в котором обострения наблюдались у 31,8% пациентов с исходно высокой активностью сЮИА, чаще при отклонении от стандартного протокола введения ТЦЗ, а не в связи с отменой сопутствующей терапии. Указанные различия могут быть обусловлены особенностями выборки пациентов; в ранее опубликованных нами результатах среди частых причин обострений отмечена не вполне оправданная коррекция сопутствующей терапии (26% обострений) с необоснованной отменой метотрексата (13% пациентов с обострениями, исходно имевших полиартрит), отменой низкой дозы ГК при сохранении эпизодов сыпи без иных признаков активности сЮИА (21% пациентов, имевших обострения) [14].

В результате выполненного в данном исследовании анализа подтвердилась выявленная нами ранее тенденция к большей частоте обострений на 24–35-м месяце терапии [14], требовавшая сокращения интервалов между инфузиями до исходных, перерасчета дозы ТЦЗ и коррекции сопутствующей терапии. Сходные результаты получены G. Horneff и соавт. [23] на основе анализа национального регистра BIKER, в котором зафиксировано некоторое нарастание активности к 24-му месяцу терапии. Как нами уже было отмечено, хронологически это совпадало с периодом более интенсивного линейного роста [14].

На настоящий момент 76,4% наших пациентов сохраняют неактивный статус болезни и получают терапию ТЦЗ с интервалом между инфузиями 4–6 нед, что согласуется с данными литературы об эффективности подобной терапии у 71–85% больных сЮИА [24].

В исследовании М.М. Костика и соавт. [9] терапию ТЦЗ удалось прекратить в связи с достижением ремиссии у 16,7% пациентов, тогда как в нашей когорте мы сочли возможным предпринять такую попытку только у 8,3% (n=6), оказавшуюся эффективной лишь у двоих пациентов с ранним началом терапии ТЦЗ, которые исходно не имели серозитов и САМ в анамнезе.

Возможность достижения неактивного статуса болезни, на наш взгляд, во многом определяется сроками верификации диагноза и, соответственно, начала терапии. По данным Общероссийского регистра пациентов с сЮИА Союза педиатров России, средняя продолжительность заболевания от дебюта до постановки диагноза составила $2,0 \pm 15,5$ мес, у четверти больных диагноз был установлен спустя более 6 мес [25]. В нашей когорте медиана продолжительности заболевания на момент начала терапии ТЦЗ составила 26,5 [9,25; 62,25] мес. Этот факт может иметь практическое значение для формирования сроков ответа на терапию и возможности ее отмены, обуславливая ее результативность.

Наше исследование имеет ряд других существенных ограничений в связи с ретроспективным характером, невозможностью выполнения сравнительного исследования с группой контроля ввиду тяжести и непредсказуемости течения сЮИА, исходными различиями по клинической активности у наших пациентов за счет наличия/отсутствия полисерозита, вовлечения легких, САМ в анамнезе, активности суставного синдрома. В качестве позитивной стороны этой работы может выступать ее безус-

ловная практическая направленность с анализом динамики течения сЮИА и возможностей оптимизации схемы терапии у пациентов из реальной клинической практики, не имеющих жестких ограничений по включению, как того требуют протоколы рандомизированных клинических исследований. Существенное влияние на полученные результаты, несколько отличающиеся от данных других авторов [9, 18, 21, 23], могли оказать такие факторы, как большая гетерогенность в отношении не только исходной клинической картины заболевания, но и объема сопутствующей терапии.

Следует отметить, что обсуждаемые вопросы играют важную роль для улучшения качества жизни пациентов с сЮИА за счет возможности реже посещать медицинское учреждение при уменьшении частоты введения препарата. С позиций фармакоэкономики, возможность уменьшения материальных затрат на довольно дорогостоящее лечение пациентов с сЮИА без риска уменьшения эффективности имеет чрезвычайно важное значение.

Заключение

Многолетний опыт применения ТЦЗ в лечении сЮИА свидетельствует о необходимости соблюдения

двухнедельного интервала между инфузиями ТЦЗ на начальном этапе терапии у большинства больных вплоть до достижения неактивной стадии болезни с последующим индивидуальным плавным увеличением интервала до 4 нед (по 2–3 дня под тщательным врачебным контролем); при появлении начальных признаков обострения необходимо сокращение интервала до 2 нед. До решения вопроса о полной отмене ТЦЗ целесообразно увеличить интервал между инфузиями до 5–6 нед под тщательным клинико-лабораторным контролем. Индивидуально подобранная схема терапии позволяет получить благоприятные результаты при назначении ТЦЗ у подавляющего большинства больных сЮИА.

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

- De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1994;93:2114-9. doi: 10.1172/JCI117206
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817-29. doi: 10.1002/art.22033
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl J Med*. 2012;367(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351
- Turnier JL, Brunner HI. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2016;16(4):559-66. doi: 10.1517/14712598.2016.1150997
- Валиева СИ. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014. 48 с. [Valieva SI. *Novye tekhnologii v lechenii sistemnogo yuvenil'nogo idiopatcheskogo artrita* [New technologies in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis]. Author. diss. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2014. 48 p. (In Russ.)].
- Каледа МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204-13 [Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):204-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-204-213
- Костик ММ, Чикова ИА, Исупова ЕА и др. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):148-55 [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. The use of tocilizumab in 40 patients with a polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study. *Voprosy Sovremennoy Pediatr*. 2017;16(2):148-55]. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716;
- Костик ММ, Исупова ЕА, Чикова ИА и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения. Современная ревматология. 2017;11(4):30-9 [Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, et al. Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):30-9 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-4-30-39
- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. Textbook of pediatric rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598-604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol*. 2004;31:2290-4.
- Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec 7. pii: annrheumdis-2015-207818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818
- Каледа МИ, Никишина ИП. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной

- педиатрии. 2015;14(2):236-45 [Kaleda MI, Nikishina IP. Totsilizumab in the treatment of children with a systemic variant of juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(2):236-45 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292
15. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R1281-8. doi: 10.1186/ar1826
 16. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin 6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:818-25. doi: 10.1002/art.20944
 17. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
 18. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:4. doi: 10.1186/1546-0096-13-4
 19. Kikuchi J, Kondo T, Shibata A, et al. Efficacy and tolerability of six-week extended dosing interval with tocilizumab therapy in a prospective cohort as remission maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018 May;28(3):444-51. doi: 10.1080/14397595.2017.1366092. Epub 2017 Aug 29.
 20. Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:30. doi: 10.1186/1546-0096-10-30
 21. Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, et al. Tapering and Withdrawal of Tocilizumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease: Results From an Alternative Dosing Regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S8-S9. doi: 10.1002/art.38417
 22. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):409-19. doi: 10.1002/acr.23277. Epub 2018 Jan 30.
 23. Horneff G, Schulz AC, Klotzsch J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017 Nov 22;19(1):256. doi: 10.1186/s13075-017-1462-2
 24. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Seve P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:33-43.
 25. 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 Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(6):661-73 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474

Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава

Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Нестеренко В.А.

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

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

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик;
DoctorBjalik@yandex.ru

Contact:
Valery Bialik;
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 28.12.18

Одним из методов консервативного лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС) является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК). Однако данные об эффективности данного метода в современной литературе выглядят противоречиво.

Цели исследования — оценка эффективности внутрисуставного введения препаратов ГнК с различной молекулярной массой в лечении больных ОА КС и изучение факторов, способных влиять на эффективность терапии препаратами ГнК.

Материал и методы. Препараты ГнК вводили в КС 60 пациентов с идиопатическим и посттравматическим ОА КС. Соотношение числа женщин и мужчин было 3:1. Средний возраст составил $59,5 \pm 13,7$ года, а индекс массы тела — $30,3 \pm 5,8$ кг/м². Наличие энтезитов оценивали перед курсом лечения по характерной клинической картине. Рентгенологическую стадию ОА определяли в соответствии с классификацией Kellgren—Lawrence, также оценивали распространенность поражения отделов КС и соотношение анатомических осей бедренной и большеберцовой костей, наличие варусной и вальгусной деформации. Больные были разделены на три группы: 18 пациентов получали низкомолекулярную (НМ), 19 — средномолекулярную (СМ) и 23 — высокомолекулярную (ВМ) ГнК. Для оценки эффективности проводимого лечения изучали выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и общий счет опросника Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) до начала исследования, через 1, 3 и 6 мес после курса лечения.

Результаты и обсуждение. Энтезиты обнаружены у 17 (28,3%) пациентов. ОА КС I стадии был диагностирован у 10 (16,6%), II — у 36 (60%) и III — у 14 (23,3%) пациентов. Варусная деформация была выявлена у 43 (71,7%) пациентов, нейтральная ось нижней конечности — у 14 (23,3%), вальгусная деформация — у 3 (5%). Самое значимое уменьшение выраженности боли отмечено у больных с I стадией ОА КС: с $54 \pm 17,1$ до $10,0 \pm 10,0$ мм. При II стадии боль уменьшалась с $59,4 \pm 12,6$ до $45,5 \pm 20,3$ мм, а при III — с $66,4 \pm 13,5$ до $60,7 \pm 23,3$ мм. К 6-му месяцу выраженность боли у пациентов с энтезитами была выше, а значения общего счета KOOS хуже, чем у больных без энтезитов. При II и III стадиях ОА КС отношение положительных результатов к неудовлетворительному для СМ, НМ и ВМ ГнК было следующим: 2:1, 3:1 и 3,6:1. В группе больных с отличным результатом величина варусной деформации в среднем составила $8,5 \pm 1,5^\circ$, у пациентов с хорошим результатом — $9,8 \pm 2,8^\circ$, при удовлетворительном результате — $11,3 \pm 4,5^\circ$, а при неудовлетворительном — $11,5 \pm 3,2^\circ$.

Заключение. Внутрисуставное введение ГнК очень эффективно при I стадии ОА КС. Выраженность эффекта ГнК и его продолжительность уменьшаются при снижении толщины хряща и нарастании варусной деформации КС (т. е. при II и III стадиях ОА КС). Наличие варусной деформации как таковой не влияет на эффективность применения ГнК. Значение имеют три фактора: появление варусной деформации при исходно нейтральной оси нижней конечности; увеличение варусной деформации относительно ее исходной величины; величина варусной деформации $>10^\circ$.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; препараты гиалуроновой кислоты; внутрисуставное введение. **Для ссылки:** Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Саркопения у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):235–242.

EFFICACY OF LOCAL INJECTION THERAPY WITH HYALURONIC ACID OF DIFFERENT MOLECULAR WEIGHT IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS Bialik V.E., Bialik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Nesterenko V.A.

Intra-articular administration of hyaluronic acid (HA) is one of the methods of conservative treatment of knee osteoarthritis (OA). However, the data of its efficacy in the modern literature are contradictory.

Objective: to assess the efficacy of intra-articular administration of HA preparations with different molecular weight in the treatment of patients with knee OA and to study the factors that can influence the effectiveness of such therapy.

Subjects and methods. HA preparations were administered to 60 patients with idiopathic and posttraumatic knee OA. The ratio of women to men was 3:1. The average age was 59.5 ± 13.7 years and body mass index — 30.3 ± 5.8 kg/m². The presence of enthesitis was evaluated prior to treatment by the characteristic clinical picture. The x-ray stage of OA was determined in accordance with the classification of Kellgren—Lawrence. Distribution of knee joint lesions, relationship of femur and tibia anatomical axes, presence of varus and valgus deformities were also evaluated. The patients were divided into three groups: 18 patients received low-molecular (LM), 19 — medium-molecular (MM) and 23 — high-molecular (HM) HA. To assess the efficacy of the treatment the severity of pain on a visual analog scale (VAS) and the total score of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) questionnaire before, 1, 3 and 6 months after treatment were evaluated.

Results and discussion. Enthesitis was detected in 17 (28,3%) patients. Stage I of knee OA was diagnosed in 10 (16.6%), II – in 36 (60%) and III – in 14 (23.3%) patients. Varus deformity was detected in 43 (71.7%) patients, neutral axis of the lower limb – in 14 (23.3%), valgus deformity – in 3 (5%). The most significant decrease in the severity of pain was noted in patients with stage I of knee OA: from 54 ± 17.1 to 10.0 ± 10.0 mm. At stage II, the pain decreased from 59.4 ± 12.6 to 45.5 ± 20.3 mm, and at stage III – from 66.4 ± 13.5 to 60.7 ± 23.3 mm. By the 6th month, the severity of pain in patients with enthesitis was higher, and the values of KOOS total score were worse than in patients without it. At stages II and III of knee OA, the ratio of positive to unsatisfactory results for MM, LM and HM HA was as follows: 2:1, 3:1 and 3.6:1. In the group of patients with excellent results, the value of varus deformation averaged $8.5 \pm 1.5^\circ$, in patients with a good result – $9.8 \pm 2.8^\circ$, with a satisfactory result – $11.3 \pm 4.5^\circ$, and with an unsatisfactory – $11.5 \pm 3.2^\circ$.

Conclusion. Intra-articular injection of HA is very effective at stage I of knee OA. The expression and duration of this effect are reduced with decrease of cartilage thickness and increase of knee joint varus deformation (i.e., at the II and III stages of knee OA). The presence of varus deformation does not affect HA efficacy. Three factors are important: the appearance of varus deformation of the lower limb with initially neutral axis; the increase of varus deformation; the value of varus deformation $> 10^\circ$.

Keywords: osteoarthritis; knee joint; hyaluronic acid preparations; intraarticular injection.

For reference: Bialik VE, Bialik EI, Makarov MA, et al. Efficacy of local injection therapy with hyaluronic acid of different molecular weight in patients with knee osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):235-242 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-235-242

Введение

Остеоартриты (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются хрящи, субхондральная кость, связки, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы [1]. ОА является главной причиной хронической боли и занимает четвертое место среди причин инвалидности [2]. Наиболее часто при ОА поражается коленный сустав (КС), причем частота симптоматического ОА КС в общей популяции составляет 25% [3].

Консервативное лечение ОА КС проводится с использованием нефармакологических методов, а также системной и локальной фармакотерапии [4–8]. В современных рекомендациях по фармакотерапии ОА наибольшее внимание уделено анальгетикам, и прежде всего – нестероидным противовоспалительным препаратам и парацетамолу [9]. Их назначение нередко сопряжено с развитием неблагоприятных реакций [10].

Другая возможность лечения ОА КС – внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК), механизм действия которых во многом зависит от их молекулярной массы. Так, эффект низко- (НМ) и среднимолекулярных (СМ) препаратов ГнК опосредуется их взаимодействием с CD44-рецепторами хондроцитов, стимуляцией выработки эндогенной высокомолекулярной (ВМ) ГнК и как следствие – улучшением механических свойств синовиальной жидкости [11]. С увеличением молекулярной массы препаратов ГнК снижается их способность к взаимодействию с CD44-рецепторами. ВМ ГнК способствует улучшению скольжения суставных поверхностей, а также снижению концентрации провоспалительных медиаторов и улучшению синтеза протеогликанов [11–17]. Препараты ГнК, применяемые в ревматологии и ортопедии, различаются наличием в их молекулах поперечных связей, концентрацией, вязкостью, объемом вводимого препарата, режимом дозирования, комбинациями с другими активными веществами [18]. В крупных исследованиях, систематических обзорах и метаанализах описаны положительные результаты применения препаратов ГнК [19–23], однако в некоторых работах есть данные об их неэффективности [24, 25]. Отсутствует единое мнение о необходимости применения препаратов ГнК и у специалистов ведущих организаций, чья деятельность сфо-

кусируется на лечении ОА. Так, Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) и Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (NICE) применение ГнК не рекомендуют. Европейская антиревматическая лига (EULAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) рекомендуют использовать ГнК по узким показаниям, а Международное общество исследований ОА (OARSI) не дает однозначных рекомендаций по применению ГнК [26]. Наиболее полноценно изученными с позиций доказательной медицины препаратами ГнК являются синвиск (гилан GF-20; США) и гиалган (Италия) [18]. Однако для большинства из присутствующих на рынке препаратов ГнК нет научных данных, подтверждающих их эффективность при ОА.

Главной целью нашего исследования стала оценка эффективности внутрисуставного введения препаратов ГнК с различной молекулярной массой в лечении больных ОА КС. Дополнительной задачей нашего исследования было изучение факторов, способных влиять на эффективность такой терапии (энтезитов, деформаций КС, стадии ОА и распространенности поражения отделов КС дегенеративным процессом).

Материал и методы

В отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с сентября по декабрь 2017 г. внутрисуставные инъекции препаратов ГнК были выполнены 60 пациентам. Среди них преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин – 3:1). Средний возраст больных составил $59,5 \pm 13,7$ года, а индекс массы тела (ИМТ) – $30,3 \pm 5,8$ кг/м². В исследовании приняли участие пациенты с идиопатическим и посттравматическим ОА КС.

Использовали следующие критерии включения больных в исследование: интенсивность боли в КС ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); ОА КС согласно критериям ACR, рентгенологические признаки ОА КС I–IV стадии по классификации Kellgren–Lawrence. Критериями исключения были: клинические признаки синовита КС; остеонекроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей; предшествовавшее введение ГнК в КС < 6 мес назад; внутрисуставное введение других препаратов в КС в течение 6 нед до начала исследования; прием симптоматических препаратов замедленного действия, заверченный менее чем за 3 мес до начала исследования;

срок <1,5 мес со дня перенесенной ранее сустав-сберегающей операции на КС; кожное заболевание области предполагаемой инъекции; вторичный ОА на фоне инфекционного артрита, генетических и метаболических заболеваний; боли в КС, вызванные другими причинами (синдром Зудека, внутрисуставная опухоль, виллонодулярный синовит).

Перед началом курса внутрисуставных инъекций препаратов ГнК изучали наличие энтезитов мест прикрепления сухожилий полусухожильной, гладкой и портняжной мышц (поверхностная «гусиная лапка» — ПГЛ), полуперепончатой мышцы (глубокая «гусиная лапка» — ГГЛ), проксимального места прикрепления собственной связки надколенника (ССН). Наличие энтезита определяли по характерной клинической картине. С целью сохранения чистоты исследования в случаях выявления энтезитов локальную инъекционную терапию гормональными препаратами и/или анестетиками не проводили. Рентгенологическую стадию ОА КС определяли по рентгенограммам КС в прямой и боковой проекциях в соответствии с классификацией Kellgren—Lawrence, оценивали распространенность изменений для ОА изменений в каждом из отделов КС. Дополнительно по рентгенограммам оценивали соотношение анатомических осей бедренной и большеберцовой костей на уровне КС. Поскольку в норме КС имеет вальгусную установку в диапазоне от 5° до 9°, значения, превышающие 9°, расценивали как вальгусную деформацию, а <5° — как варусную, что соответствует смещению механической оси нижней конечности в соответствующую сторону.

Больные были распределены на три группы в зависимости от вводимого им препарата ГнК. В первую были включены 18 пациентов, которым вводили НМ ГнК (гексадециламидное производное ГнК с молекулярной массой 500–730 кДа), во вторую — 19 пациентов, получивших внутрисуставные инъекции СМ ГнК (1500–2000 кДа), и 23 пациентам третьей группы вводили ВМ ГнК (3500 кДа). Курс лечения препаратами НМ и ВМ ГнК состоял из двух, а СМ ГнК — из трех внутрисуставных инъекций. Инъекции выполняли с интервалом в 1 нед. В последующем осуществляли контрольные осмотры по прошествии 1, 3 и 6 мес со дня последнего введения препаратов.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовали опросник KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) и определяли интенсивность боли по ВАШ. KOOS включает оценку боли, сим-

птомов, изучение функции КС в повседневной жизни, а также во время отдыха и занятий спортом, оценку качества жизни. Боль по ВАШ и общий счет KOOS определяли до начала лечения и на контрольных осмотрах. При оценке результатов проведенного лечения основное внимание уделяли снижению выраженности боли, поскольку последняя является главной причиной обращения больного к травматологу-ортопеду. Соответственно, результат был оценен как отличный при снижении боли по ВАШ до 0–19 мм, как хороший — при выраженности боли в 20–39 мм, как удовлетворительный — при уменьшении боли до 40–59 мм (выраженность боли ниже, чем до курса лечения, либо не усилилась). Критерием неудовлетворительного результата лечения было усиление боли по ВАШ выше исходных значений либо выраженность боли ≥60 мм. Также оценивали общий счет KOOS, значения которого, близкие к 0, свидетельствуют о серьезных проблемах с КС, а близкие к 100 баллам — о его полноценной функции. Поскольку однозначной трактовки в оценке результатов KOOS нет, мы оценивали динамику его значений.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали при помощи среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы и квартилей. Качественные переменные описывали процентами. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Сравнительный анализ осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ни один больной не выбыл из исследования; 19 (31,7%) пациентов имели посттравматический, остальные 41 (68,3%) — идиопатический ОА. Все пациенты с посттравматическим ОА имели в анамнезе травму, полученную во время занятий спортом (футбол, катание на горных лыжах и скейтборде, спортивные танцы) либо в результате падения в бытовых условиях.

У исследованных пациентов до введения ГнК энтезиты различных локализаций были выявлены в 17 случаях (28,3%; рис. 1). Наиболее часто был диагностирован энтезит ПГЛ, реже — энтезиты других локализаций либо сочетание двух энтезитов.

При рентгенологическом обследовании ОА КС I стадии был диагностирован у 10 (16,6%), II — у 36 (60%) и III — у 14 (23,3%) пациентов. Изменения медиального отдела КС были выявлены у 57 (95%) пациентов, при этом его изолированное поражение было обнаружено лишь в трех случаях (5%) — при I стадии ОА. У 19 (31,7%) пациентов было отмечено сочетанное поражение медиального и пателлофemorального отделов КС, и еще в 34 (56,7%) случаях признаки ОА обнаружены во всех трех отделах КС. У 2 (3,4%) пациентов был диагностирован изолированный ОА пателлофemorального сочленения, и в одном случае имело место поражение медиального и латерального отделов КС. На I стадии ОА КС были диагностированы изолированные дегенеративные изменения разных отделов КС, на II стадии наиболее часто встречалось сочетанное поражение медиального и пател-

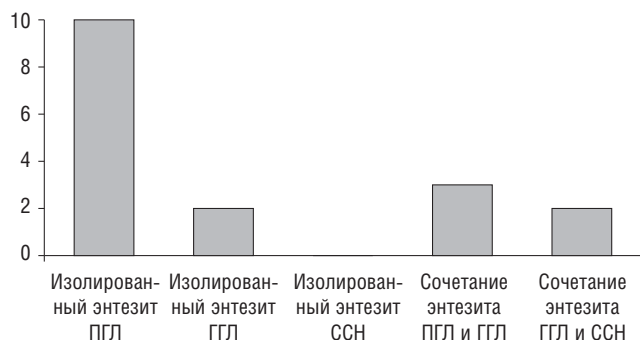


Рис. 1. Частота энтезитов различных локализаций

лофеморального либо всех отделов сустава, на III стадии у 13 пациентов из 14 изменения были во всех отделах КС (рис. 2).

Механическая ось нижней конечности чаще была смещена медиально; как итог, варусная деформация выявлена у 43 (71,7%) пациентов (рис. 3). Величина варусной деформации на I стадии ОА КС составляла $7,8 \pm 1,3^\circ$, на II – $9,5 \pm 3,1^\circ$, на III – $13,7 \pm 2,0^\circ$.

В группе СМ ГнК были пациенты только со II и III стадиями, в то время как в группах НМ и ВМ ГнК – с I–III стадиями ОА КС (рис. 4).

Как видно из рис. 4, исследуемые группы несопоставимы по количеству пациентов с I стадией ОА КС, ввиду чего была осуществлена лишь общая оценка эффективности препаратов ГнК для данной стадии.

Через 6 мес после внутрисуставного введения препаратов НМ ГнК интенсивность боли была в среднем в 2 раза ниже исходного уровня ($p=0,015$). Уменьшение выраженности боли у этих больных сопровождалось увеличением общего счета KOOS. У пациентов, получавших внутрисуставные инъекции СМ и ВМ ГнК, также было отмечено уменьшение боли ($p=0,08$ для СМ ГнК и $p=0,05$ для ВМ ГнК; рис. 5), но общий счет KOOS либо не изменялся (ВМ ГнК), либо снижался (СМ ГнК; рис. 6). Максимальное уменьшение выраженности боли для всех препаратов было выявлено через 1 мес после курса лечения, в дальнейшем наблюдали снижение эффективности, наименее значимое у НМ ГнК. Добиться полного купирования боли удалось только у 5 (8,4%) пациентов (у 4 с I стадией ОА и одного – со II).

При сравнении результатов применения СМ и ВМ ГнК (схожее количество больных со II и III стадиями ОА КС) было показано, что через 6 мес больные, получавшие ВМ ГнК, чаще имели хороший результат, в то время как пациенты, которым вводили СМ ГнК, имели к этому же сроку примерно 50% неудовлетворительных результатов (рис. 7).

При оценке эффективности препаратов ГнК в целом по группе показано, что через месяц после курса проведенного лечения отличный результат был достигнут в 41,6%, а частота неудовлетворительных результатов составляла 20%. К 6 мес после курса лечения внутрисуставными инъекциями ГнК отличные результаты были отмечены в 25% случаев, а число неудовлетворительных результатов увеличилось до 30% (рис. 8).

Следует отметить, что пациенты с отличным результатом изначально были существенно моложе, имели меньшие значения ИМТ и боли по ВАШ, чем пациенты с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами. Кроме того, общий счет KOOS у больных с отличным результатом исходно превышал 60 баллов. В то же время больные с неудовлетворительным результатом были старше, а ИМТ у них был выше, чем у пациентов с отличным, хорошим и удовлетворительным результатами. При этом исходная интенсивность боли у больных с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами не различалась. Пациенты с неудовле-

творительным и удовлетворительным результатами не различались между собой по исходному значению общего счета KOOS. Однако через 6 мес после курса лечения были выявлены существенные различия в выраженности боли и общем счете KOOS между группами больных с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами (рис. 9).

У больных с отличным и хорошим результатами было выявлено улучшение функции ($p=0,03$) на фоне уменьшения боли ($p=0,0001$), в то время как у больных с удовлетворительным результатом, несмотря на уменьшение боли, происходило незначительное ухудшение функции.

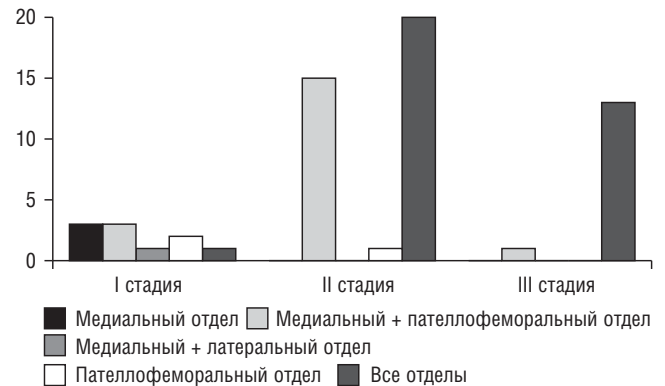


Рис. 2. Локализация патологических изменений КС на разных стадиях ОА

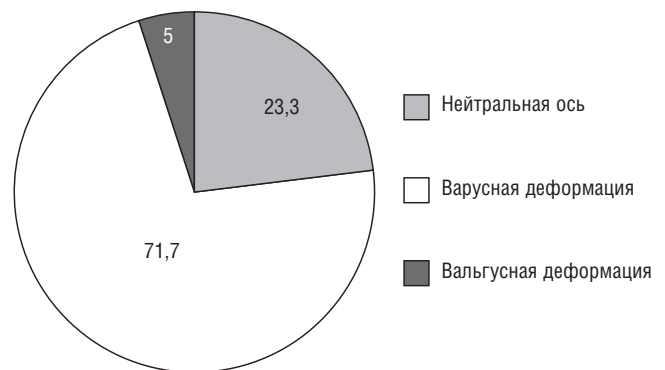


Рис. 3. Частота выявления нейтральной оси нижней конечности и угловых деформаций при ОА КС, %

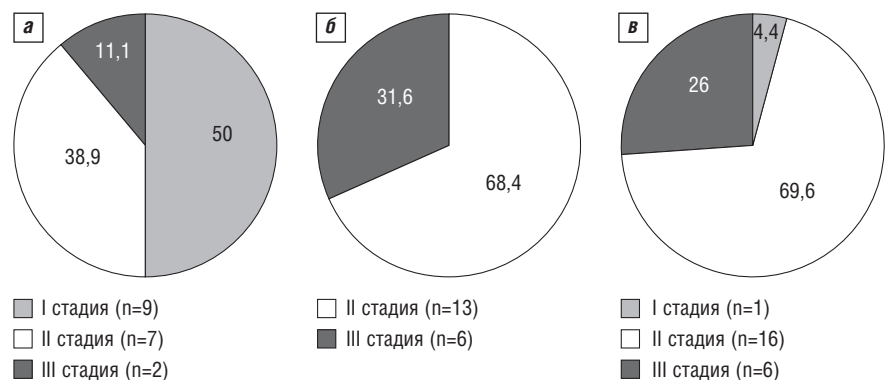


Рис. 4. Распределение больных по стадиям в группах НМ (а), СМ (б) и ВМ ГнК (в), %

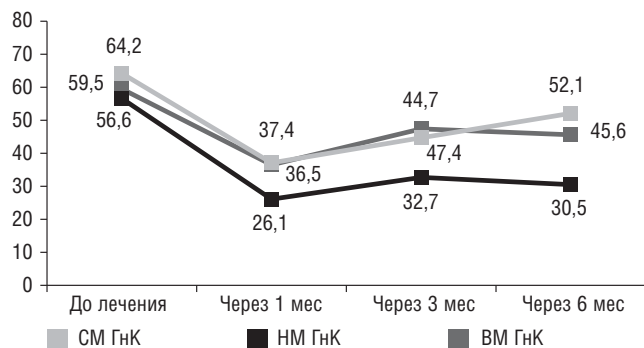


Рис. 5. Изменение боли по ВАШ после внутрисуставного введения препаратов ГнК

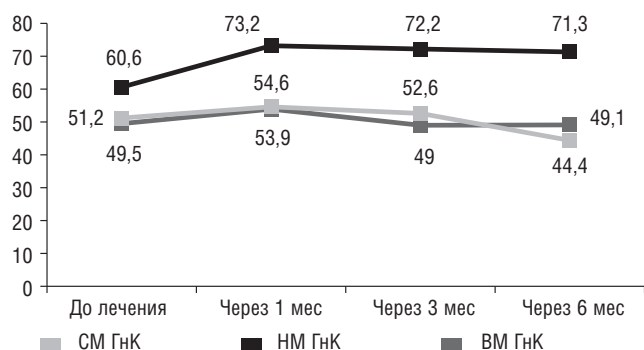


Рис. 6. Динамика общего счета KOOS на фоне лечения

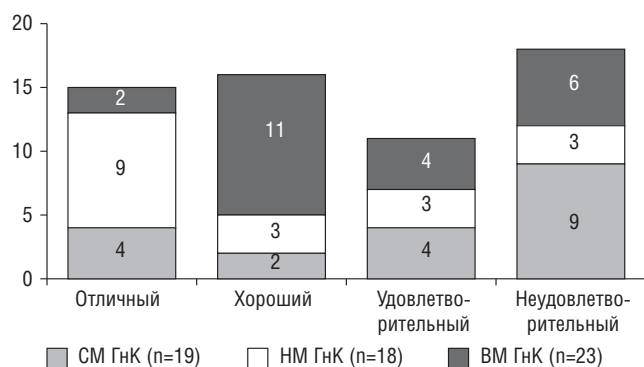


Рис. 7. Результаты применения препаратов ГнК через 6 мес после курса терапии

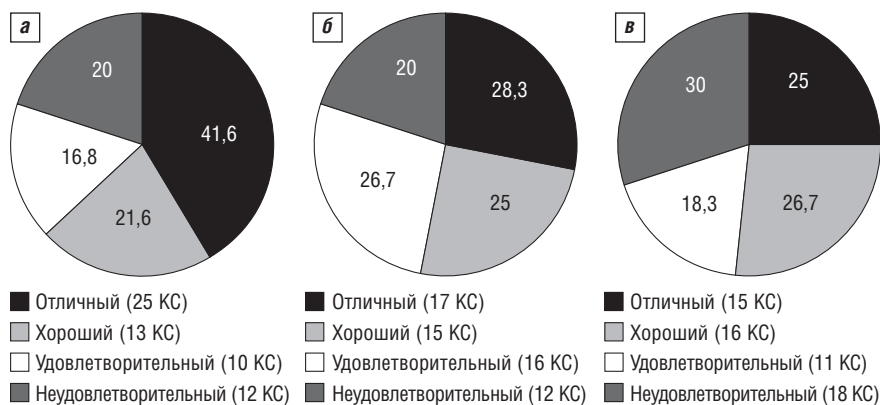


Рис. 8. Результаты лечения: через 1 (а), 3 (б) и 6 (в) мес после внутрисуставного введения препаратов ГнК, %

Исходно и через 6 мес после лечения боль по ВАШ у пациентов с энтезитами была несколько сильнее, а общий счет KOOS — ниже, чем у пациентов без энтезитов (рис. 10). Однако эти различия не были статистически достоверны.

Отличный результат имели 9 из 10 больных с I стадией ОА КС, хороший (т. е. лечение было эффективно в 100% случаев) — один больной. При этом у больных с I стадией ОА КС было отмечено значимое уменьшение выраженности боли: с $54 \pm 17,1$ до $10,0 \pm 10,5$ мм ($p=0,000015$). У пациентов со II стадией ГнК была эффективна в 69,5% случаев. Отличного результата у этих больных удалось добиться в 13,9%, хорошего — в 33,3%, удовлетворительного — в 22,3%, а неудовлетворительный был выявлен в 30,5% случаев. Интенсивность боли по ВАШ у больных с II стадией ОА КС за 6 мес уменьшилась в среднем с $59,4 \pm 12,6$ до $45,5 \pm 20,3$ мм ($p=0,0008$). Среди больных с III стадией только у одного удалось добиться отличного результата, еще 6 пациентов имели хороший и удовлетворительный результаты, и у 50% получен неудовлетворительный результат (рис. 11). Изменение выраженности боли при III стадии было незначительным: в начале исследования она составляла в среднем $66,4 \pm 13,5$ мм, а к 6-му месяцу — $60,7 \pm 23,3$ мм.

В группе пациентов с отличным результатом все отделы КС были поражены в 4 случаях (у одного была I стадия и еще у троих — II); при хорошем — в 7 (4 имели II стадию, у 3 была III); при удовлетворительном — в 7 (4 имели II стадию, у 3 была III); и при неудовлетворительном результате — в 16 случаях (7 имели II стадию, 9 — III).

У больных ОА КС II стадии при введении СМ ГнК, неудовлетворительный результат был получен в 6 (46,2%); НМ ГнК — в 2 (28,6%), ВМ ГнК — в 3 случаях (18,8%). У больных с III стадией ОА КС эффект был получен в 50% случаев независимо от использованного препарата (рис. 12). В целом, при II и III стадиях ОА КС отношение положительных результатов к неудовлетворительному для СМ, НМ и ВМ ГнК было 2:1; 3:1 и 3,6:1.

Наличие варусной деформации ассоциировалось с менее благоприятными результатами. У пациентов с отличным и хорошим результатами варусная деформация была обнаружена в 60 и 62,5%, а у пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным результатами — в 81,8 и 83,4% случаев соответственно. В группе больных с отличным результатом величина варусной деформации составляла в среднем $8,5 \pm 1,5^\circ$, у пациентов с хорошим результатом — $9,8 \pm 2,8^\circ$, при удовлетворительном — $11,3 \pm 4,5^\circ$ и при неудовлетворительном — $11,5 \pm 3,2^\circ$. Нейтральная ось нижней конечности при отличном и хорошем результатах была диагностирована в 33,4 и 37,5% случаев, а при удовлетворительном и неудовлетворительном результатах — в 18,2 и 5,5% соответственно. Следует отметить, что энтезиты чаще встречались именно при варусной деформации (14 случаев из 17). Они

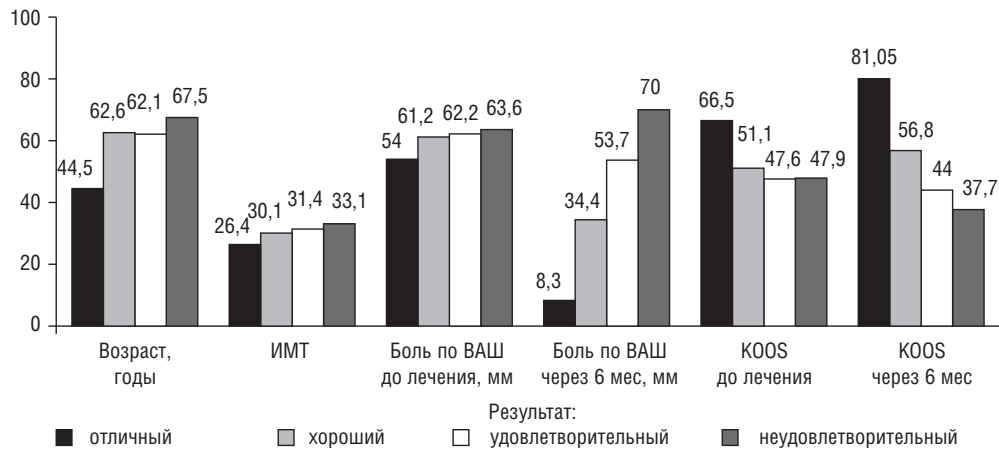


Рис. 9. Сравнительная характеристика групп больных с отличным, хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами (средние значения)

были также диагностированы в двух случаях при нейтральной оси нижней конечности и в одном – при вальгусной деформации.

Неблагоприятные реакции после применения препаратов ГнК в нашем исследовании не возникали.

Обсуждение

Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности препаратов ГнК при лечении ОА КС противоречивы, несмотря на то что они были получены в крупных исследованиях [19–25]. В основном авторы сравнивали их с плацебо либо с другими препаратами, применяемыми для лечения ОА КС. Так, гиалган и синвиск были существенно эффективнее плацебо [20]. Улучшение после внутрисуставных инъекций препаратов ГнК наступает к 4-й неделе, максимальная эффективность развивается к 8-й, а остаточный эффект сохраняется и к 24-й неделе после инъекции [23]. Однако в другом крупном исследовании D. Jevsevar и соавт. [24] пришли к выводу, что ГнК не следует использовать рутинно, поскольку такое лечение не обеспечивает уменьшения выраженности боли. В систематическом обзоре, сделанном на основа-

нии 10 метаанализов, посвященных неоперативному лечению ОА КС, сравнивалась эффективность всех существующих методов консервативного лечения. Эффект от терапии внутрисуставного введения глюкокортикоидов и ГнК с молекулярной массой <1500 кДа был оценен как «потенциально клинически значимый», ввиду того что его величина превышала порог клинической значимости. А препараты ГнК с молекулярной массой от 1500 до 6000 кДа и свыше 6000 кДа продемонстрировали эффект от «потенциально клинически значимого» до «клинически значимого», поскольку имели узкие доверительные интервалы, расположенные выше порога клинической

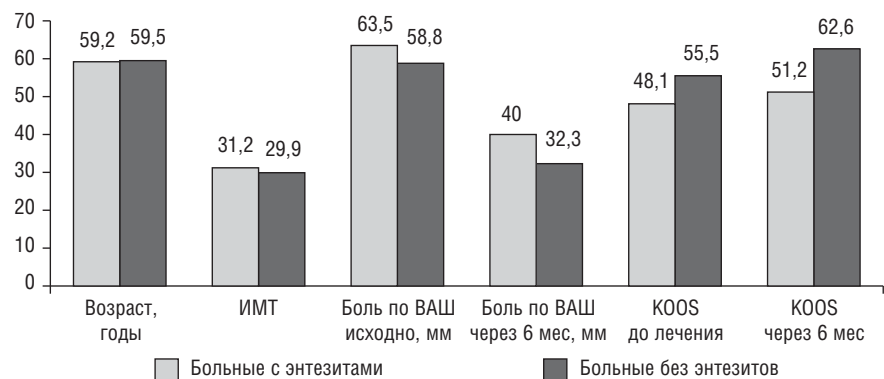


Рис. 10. Сравнительная характеристика больных с энтезитами и без них (средние значения)

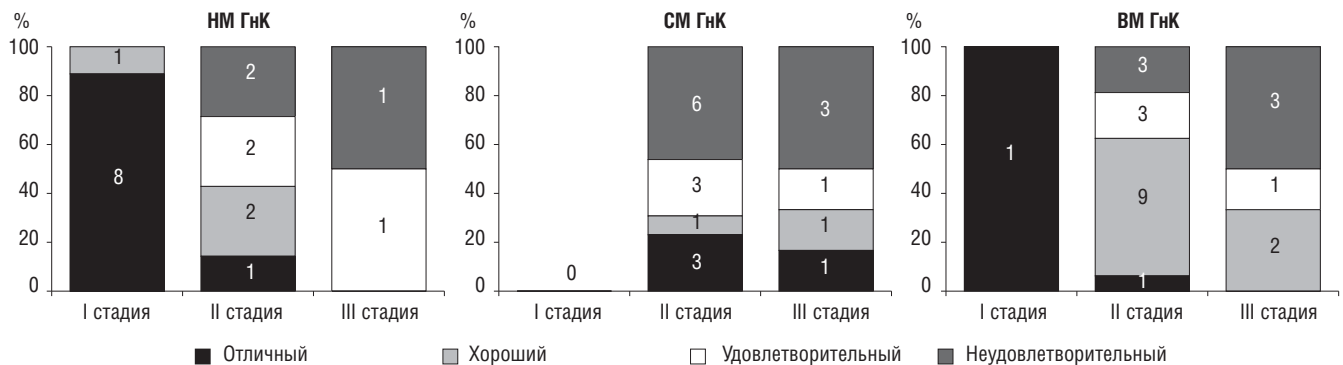


Рис. 11. Результаты лечения в зависимости от стадии ОА КС



Рис. 12. Характеристики КС у пациентов с отличным, хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами

значимости [27]. В нашей работе максимальное улучшение у пациентов было достигнуто к 4-й неделе после введения ГнК, уменьшение боли по ВАШ к 6-му месяцу сохранялось у 51,7%, а ухудшения не было отмечено еще у 18,3% пациентов. При этом лучший эффект был достигнут у пациентов с I стадией ОА КС. У больных со II и III стадиями ОА КС большее число положительных результатов было отмечено после внутрисуставного введения ВМ ГнК.

Парадоксальное уменьшение болевого синдрома при ухудшении функции КС у пациентов с удовлетворительным результатом, вероятно, обусловлено уменьшением физической активности и поведенческими реакциями (избегание движений, способных вызвать или усилить боль). В начале исследования больные с удовлетворительным и неудовлетворительным результатами не имели достоверных различий ни по одному из исследованных параметров. Однако стоит отметить, что в группе неудовлетворительного результата число больных с распространенностью ОА на все отделы КС было выше по сравнению с группой удовлетворительного результата (14 из 16 против 7 из 11). У больных с неудовлетворительным результатом к 6-му месяцу происходило усиление боли и ухудшение функции.

В доступных источниках научной литературы мы не смогли найти информацию по изучению влияния энтезитов и деформаций суставов на эффект препаратов ГнК. В некоторых работах было показано, что с увеличением стадии ОА КС эффективность внутрисуставного введения препаратов ГнК снижается [27, 28]. Мы наблюда-

дали тенденцию к увеличению варусной деформации с повышением стадии ОА КС, что может свидетельствовать о важности механического фактора в прогрессировании ОА КС (уменьшение толщины хряща со стороны деформации приводит к ее увеличению, что, в свою очередь, потенцирует дальнейшее разрушение хряща). Следует отметить, что у больных с отличным и хорошим результатами величина варусной деформации находилась в пределах 10° , в то время как у больных с удовлетворительным и неудовлетворительным результатами она превышала 11° .

В нашем исследовании наличие энтезитов не оказывало существенного влияния на выраженность боли по ВАШ, однако можно предположить, что дополнительный источник боли все же способен влиять на результат. Таким образом показана локальная инъекционная терапия гормональными препаратами с анестетиком (например, дипроспаном с напропином).

Заключение

Внутрисуставное введение ГнК крайне эффективно при I стадии ОА КС. Выраженность эффекта ГнК и его продолжительность уменьшаются при снижении толщины хряща и нарастании варусной деформации КС (т. е. при II и III стадиях ОА КС). Наличие варусной деформации как таковой не влияет на эффективность применения ГнК. Значение имеют три фактора: появление варусной деформации при исходно нейтральной оси нижней конечности; увеличение варусной деформации относительно ее исходной величины; величина варусной деформации $>10^\circ$.

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

- Brandt KD, Doherty M, Stefan Lohmander LS. Osteoarthritis. Oxford: Oxford Medical Publications; 1998. 598 p.
- Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo 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
- Соловьева ИВ, Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ, Мкртумян АМ. Влияние снижения массы тела на проявления остеоартроза коленных суставов. Ожирение и метаболизм. 2014;(4):41-7 [Solov'eva IV, Strebkova EA, Alekseeva LI, Mkrtyumyan AM. The effect of weight loss on the manifestations of osteoarthritis of the knee. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2014;(4):41-7 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2014441-47
- Бадюкин ВВ. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;7(3):70-5 [Badokin VV. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):70-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-277

6. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247-50 [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective lines of therapy for osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
7. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 136 [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Painkillers in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 136 (In Russ.)].
8. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
9. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
10. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
11. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Колосов ВА, Иванов ПЛ; Хабаров ВН, редактор. Гиалуронат в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами — новая страница в лечении суставных патологий. Москва: Адвансед солюшнз; 2014. 208 с. [Khabarov VN, Boikov PYa, Kolosov VA, Ivanov PL; Khabarov VN, editor. *Gialuronan v artrologii. Kompleksy gialuronovoi kisloty s nizkomolekulyarnymi bioregulyatorami — novaya stranitsa v lechenii sustavnykh patologii* [Hyaluronan in arthrology. Hyaluronic acid complexes with low molecular weight bioregulators — a new page in the treatment of articular pathologies]. Moscow: Advanced solyushnz; 2014. 208 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-906722-14-0
12. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cel Mol Life Sci*. 2002;59:36-44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0
13. Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219
14. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Long-term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946-50.
15. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473-80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
16. Homandberg GA, Ummadi V, Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res*. 2004 Aug;53(8):396-404. Epub 2004 Aug 10.
17. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170-81. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
18. Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):239-48 [Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):239-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-239-248
19. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
20. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257-68. doi: 10.2165/11632580-000000000-00000
21. Bruyere O, Burlet N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165
22. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:113-22. doi: 10.1097/BLO.0b013e31802f5421
23. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intraarticular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011 Apr 9.
24. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743
25. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041-7. doi: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
26. Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):132-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.013
27. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative treatments for knee osteoarthritis: An evaluation of treatment characteristics and the intra-articular placebo effect. A systematic review. *JBJS Rev*. 2018;6(7):e5. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167
28. Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthopaed*. 2018;42(4):733-40. doi: 10.1007/s00264-017-3731-8

XXI век: изменения в Декларации Эриче о безопасности лекарственных препаратов

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

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

²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
141400, Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²2/21, Chkalov Str., Khimki, Moscow Region, 141400

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contacts:
Yury Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 25.05.18

В статье представлены положения Декларации Эриче о безопасности лекарственных препаратов и обсуждается необходимость их преобразования в XXI в.

Ключевые слова: Декларация Эриче; фармакологическая бдительность; лекарственные препараты; безопасность лекарственных препаратов; нежелательные реакции.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. XXI век: изменения в Декларации Эриче о безопасности лекарственных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):243–245.

XXI CENTURY: CHANGES IN THE ERICE DECLARATION ON DRUG SAFETY

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The article presents the provisions of the Erice Declaration on the safety of medicines and discusses the need for their transformation into the XXI century.

Keywords: Erice Declaration; pharmacological vigilance; medical products; safety of drugs; adverse reactions.

Для ссылки: Muravyev YuV, Muravyeva LA. XXI century: changes in the Erice Declaration on drug safety. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):243–245 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-244-245

В настоящее время активно развивается новое направление клинической фармакологии, носящее в англоязычной медицинской литературе название «pharmacovigilance» (в переводе на русский язык — «фармакологическая бдительность, ФБ»), под которой подразумевают научную и практическую деятельность, связанную с выявлением, оценкой, пониманием и предупреждением неблагоприятных реакций (НР) на лекарственные препараты (ЛП) или любых других проблем, обусловленных ЛП [1]. В сентябре 1997 г. в г. Эриче (Сицилия, Италия) была проведена международная конференция по ФБ с участием представителей 34 стран, по итогам которой подготовлена и опубликована Декларация Эриче. Специально подчеркивается, что результаты деятельности по мониторингу и обмену информацией о безопасности ЛП зависят от честности и коллективной ответственности потребителей, работников здравоохранения, исследователей, научного сообщества, средств массовой информации, фармацевтических компаний, правительств и международных организаций. Поэтому во главу угла следует ставить высокие клинические, этические, профессиональные стандарты и моральный кодекс, а присущую ЛП неопределенность рисков и пользы необходимо признать и объяснить населению. Решения и действия, связанные с этими проблемами, должны сопровождаться научными и клиническими разборами и приниматься с учетом реальных условий. Недостатки обмена информацией о безопасности ЛП на всех уровнях общества могут приводить к недоверию, дезинформации

и заблуждениям, в результате чего может причиняться вред и создаваться атмосфера утаивания или игнорирования данных о безопасности ЛП. После согласования со всеми участниками конференции были приняты следующие положения [2, 3]:

- Информация о НР ЛП должна использоваться для сохранения и укрепления здоровья населения.
- Обучение правильному применению ЛП, включая разъяснение данных о НР, очень важно как для больных, так и для работников здравоохранения.
- Все данные, необходимые для оценки и понимания риска (вреда) и пользы применения ЛП, должны быть в свободном доступе.
- Необходима система независимой экспертизы, обеспечивающая правильный сбор, всестороннюю оценку и доступность информации о НР имеющихся в распоряжении ЛП.
- Финансирование такой системы должно быть достаточным и не «партизанским». Обмен данными о проблеме следует поощрять и поддерживать.

Декларация Эриче, поддержавшая важность динамического, этического и транспарентного общения во всех вопросах, связанных с безопасностью ЛП, была признана поворотным пунктом здравоохранения. В дальнейшем был опубликован манифест Эриче, уточнивший конкретные действия, касающиеся ФБ [4]. ФБ — общепризнанная деятельность в обеспечении безопасности больных.

Ее клиническая и экономическая важность не вызывает сомнений, но необходимы лучшее понимание и оценка по достоинству политиками, средствами массовой информации и населением. Приоритетами ФБ являются обнаружение вреда, вызванного аптечными ЛП, профилактическое изучение их безопасности и взаимодействующих факторов риска в обычной медицинской практике.

До настоящего времени Декларация Эриче остается ключевой в том, что касается проактивной, этической, транспарентной, ориентированной на больного информации о безопасности ЛП, однако выраженные изменения, произошедшие в здравоохранении, указывают на необходимость ее преобразования в соответствии с современными стандартами. Поэтому в сентябре 2016 г группа экспертов по проблемам ФБ собралась в Эриче для обсуждения грядущих перемен [5]. Участники этого совещания, организованного профессором Giampaolo Velo [6], директором Международной школы фармакологии при Фонде Этторе Майорана и Центре науки и культуры (Эриче, Сицилия), в сотрудничестве с Центром мониторинга (Упсала, Швеция), отметили значительный прогресс в области мониторинга безопасности и эффективности ЛП. Улучшилось качество доступной медицинской информации, но недостатки еще остаются. Например, слишком мало известно о положительном и отрицательном влиянии ЛП на качество жизни больных; ужесточились бюрократические требования; иногда отсутствуют политическая воля и ресурсы — факторы, блокирующие усилия работников здравоохранения, больных и населения, направленные на активное обеспечение безопасности и правильное применение ЛП.

В XXI в. ФБ должна стать более динамичной, чтобы:

- клиницисты могли своевременно диагностировать НР на ЛП,
- больные могли сделать информированный выбор ЛП,
- была возможность гарантировать точность, значимость, доступность, прозрачность подготовленной специально для больных информации о безопасности и эффективности применяемых ЛП [7].

Работники здравоохранения в целом должны стимулировать больных участвовать в обмене информацией о выборе, предпочтениях, опыте применения ЛП и исходах лечения. Более того, изучение такой информации, сообщенной больными, следует считать важным элементом в формировании знаний, улучшающих практическую работу врача. Поэтому активность больных в отношении сообщений об эффективности и безопасности ЛП должна поддерживаться и поощряться работниками здравоохранения.

Соответствующее и эффективное применение ЛП, предупреждение вреда и оптимизация качества жизни больных должны быть приоритетами, интегрированными в планы системы здравоохранения. Необходим мониторинг сообщений больных об их заботах, проблемах и опыте применения ЛП. Осуществить его возможно при наличии отдельного и независимого контактного телефона (например, бесплатной телефонной линии). В планы образовательных учреждений следует включить циклы обучения принципам ФБ. Информационные каналы, включая социальные медиа, должны повышать осведомленность населения о безопасности ЛП и способствовать качественному обсуждению дифференцированного вы-

бора, сообщениям о пользе и вреде отдельных или сравниваемых ЛП. Предполагается использовать сообщения больных в качестве одного из главных источников информации о безопасности ЛП. Необходимо сотрудничество с исследовательскими институтами для развития новых инструментов мониторинга безопасности ЛП, позволяющих предупредить или минимизировать вред и прогнозировать их лечебный эффект. Значительные усилия необходимо направить на предотвращение ошибок лекарственного лечения. Следует создать механизмы для уменьшения риска попадания на рынок ЛП с минимальной пользой и/или возможным избытком вреда. Внедрение такой системы, компетентно и этически управляемой, позволяет уменьшить риск беспринципного применения ЛП.

Тщательное обсуждение любого конфликта интересов среди ключевых партнеров и/или любых финансовых вмешательств в какие-либо аспекты системы здравоохранения должно быть обязательным. Не следует забывать о «лечении» коррупции, которая не только отравляет производство, но и оказывает тлетворное влияние на работников здравоохранения и может индуцировать неоправданные одобрителные отзывы, поставки, распределение, закупки, продажи, а также прописывание и применение ЛП. Целесообразно улучшить методы практического управления гражданским обществом и заинтересованными кругами, вовлеченными в продвижение ЛП в аптечную сеть и нацеленными на обеспечение их производства, логистику, упаковку, распределение и применение с минимальным риском для больного и максимальной пользой. Со всеми возможными предосторожностями, с учетом этических нюансов, данные, полученные от больных, необходимо открыто применять, отмечая их специфическую пользу. Следует полностью и своевременно раскрывать данные о безопасности ЛП, в том числе результаты клинических исследований, включая и не продемонстрировавшие ожидаемую пользу и/или не планировавшиеся к публикации. Стратегия здравоохранения и практическое воплощение оптимального применения ЛП должны учитывать не только персонифицированную необходимость, но и здоровье популяции, претворяя в жизнь активный принцип предупреждения НР.

Таким образом, наметившиеся в настоящее время изменения положений Декларации Эриче позволяют утверждать, что анализ как эффективности, так и безопасности ЛП должен быть неотъемлемым элементом не только клинических исследований, но и реальной клинической практики, т. е. включать мониторинг назначения, влияния на исходы их применения с целью разработки рекомендаций, позволяющих улучшить диагностику, профилактику и лечение НР, связанных с ЛП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Дискуссионные проблемы фармакологического надзора. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):123-6 [Muravyev YuV, Muravyeva LA. Debatable problems of pharmacovigilance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):123-126 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-123-126
2. Hugman B. The Erice declaration: the critical role of communication in drug safety. *Drug Saf*. 2006;29(1):91-3. doi: 10.2165/00002018-200629010-00007
3. Bowdler J. The Erice declaration: on communicating drug safety information. *Prescrire Int*. 1998;7(38):191.
4. Velo GP, Hugman B. The Erice Manifesto: for global reform of the safety of medicines in patient care. *Drug Saf*. 2007;30(3):187-90. doi: 10.2165/00002018-200730030-00001
5. Edwards IR. A New Erice Report Considering the Safety of Medicines in the 21st Century. *Drug Saf*. 2017;40(10):845-9. doi: 10.1007/s40264-017-0571-9
6. Aronson JK. Giampaolo Velo 1943-2017. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):410-12. doi: 10.1111/bcp.13452
7. Institute of Medicine. Best care at lower cost: the path to continuously learning health care in America. *Consensus Report*. Washington, DC: NAS; 2012.

Ответы на вопросы к лекции
Е.А. Асеевой и соавт.
«Ведение пациентов с системной
красной волчанкой в реальной
клинической практике»
(с. 196):
1 – А
2 – Б, Г
3 – А, Б
4 – А, Б