

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2019; 57(4)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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:
 Каргальцев А.А.,
 Макаров М.А.,
 Амирджанова В.Н.
 «Оптимизация такти-
 ки хирургического лече-
 ния больных с коксовер-
 тебральным синдро-
 мом. Клиническое
 наблюдение».
 Рентгенограммы левого
 ТБС больной П.

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(4):396–485
 © ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
 Предпечатная подготовка:
 ООО «ИМА-ПРЕСС»
 Тел.: (495) 926-7814
 Отпечатано в типографии «Принт Хаус»
 Тираж — 3000 экз.
 Подписано в печать 29.08.2019
 Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты	400
<i>Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Лиля А.М.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация диагностики, системы мониторинга и лечения псориатического артрита в реальной практике: общие принципы организации Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом	407
<i>Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Колтакова А.Д., Медведь Е.Э., Кудишина С.С., Петров А.В., Седунова М.В., Приставский И.Н., Василенко Е.А., Бондарева И.Н., Умнова И.Ф., Шестерня П.А., Насонов Е.Л.</i>	
Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования	415
<i>Никитинская О.А., Торощова Н.В., Насонов Е.Л.</i>	
Влияние терапии на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой (по данным регистра РЕНЕССАНС).	421
<i>Воробьева Л.Д., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Койлубаева Г. М., Глухова С.И.</i>	
Фетуин-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом	426
<i>Паничев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.</i>	
Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена с антицентромерными антителами	431
<i>Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Торгашина А.В., Сокол Е.В., Хван Ю.И., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Гайдук И.В., Бороздкин Л.Л.</i>	
Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом	440
<i>Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.</i>	
Эндотелиальная дисфункция и нейрогуморальная регуляция артериального давления у больных системной склеродермией	445
<i>Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Столярова С.А., Виноградов А.А.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные	452
<i>Насонов Е.Л., Авдеева А.С.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Факторы, влияющие на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой	462
<i>Воробьева Л.Д.</i>	

ОБЗОР

Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам?	468
<i>Каратеев А.Е.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Оптимизация тактики хирургического лечения больных с коксовертебральным синдромом. Клиническое наблюдение	474
<i>Каргальцев А.А., Макаров М.А., Амирджанова В.Н.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Редкие ревматические болезни. Рецидивирующий полихондрит. Клиническое наблюдение	478
<i>Семизарова И.В., Елисеева Л.Н., Давыдова А.Ф., Басте З.А., Кисьян Ж.А.</i>	
Лекарственная энцефалопатия с нарушением когнитивных функций на фоне применения тоцилизумаба	482
<i>Шестерня П.А., Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Гриценко О.Д., Тупаева Т.В., Курц Е.М.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons.	400
<i>Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Lila A.M.</i>	

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Optimizing the diagnosis, a monitoring and treatment system for psoriatic arthritis in real practice: general principles for organizing an All-Russian register of patients with psoriatic arthritis	407
<i>Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Koltakova A.D., Medved E.E., Kudishina S.S., Petrov A.V., Sedunova M.V., Pristavsky I.N., Vasilenko E.A., Bondareva I.N., Umnova I.F., Shesternya P.A., Nasonov E.L.</i>	
Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study.	415
<i>Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L.</i>	
Impact of therapy on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (according to the RENAISSANCE register).	421
<i>Vorobyeva L.D., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Koilubaeva G.M., Glukhova S.I.</i>	
Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis	426
<i>Papichev E.V., Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V.</i>	
Clinical and laboratory features of antcentromere antibody-positive Sjögren's syndrome.	431
<i>Chaltsev B.D., Vasilyev V.I., Palshina S.G., Torgashina A.V., Sokol E.V., Khvan Yu.I., Safonova T.N., Rodionova E.B., Gaiduk I.V., Borozdkin L.L.</i>	
Comparative analysis of main clinical manifestations in males and females with early axial spondyloarthritis.	440
<i>Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Demina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.</i>	
Endothelial dysfunction and neurohumoral regulation of blood pressure in patients with systemic sclerosis	445
<i>Shilkina N.P., Yunonin I.E., Stolyarova S.A., Vinogradov A.A.</i>	

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence	452
<i>Nasonov E.L., Avdeeva A.S.</i>	

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

Factors influencing health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus	462
<i>Vorobyeva L.D.</i>	

REVIEW

Etodolac, a well known and actively used drug in different countries of the world. Would it be time for us?	468
<i>Karateev A.E.</i>	

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

Optimization of surgical treatment tactics for patients with hip-spine syndrome: a clinical case	474
<i>Kargaltsev A.A., Makarov M.A., Amirdzhanova V.N.</i>	

CLINICAL OBSERVATIONS

Rare rheumatic diseases. Relapsing polychondritis: a clinical case.	478
<i>Semizarova I.V., Eliseeva L.N., Davydova A.F., Baste Z.A., Kisian Zh.A.</i>	
Drug-induced encephalopathy with impaired cognitive functions during tocilizumab use	482
<i>Shesternya P.A., Prokopenko S.V., Mozheiko E.Yu., Gritsenko O.D., Tupaeva T.V., Kurts E.M.</i>	

Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты

Насонов Е.Л.^{1,2}, Коротаева Т.В.¹, Дубинина Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,3}

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; кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ¹¹⁵⁵²², Москва, Каширское шоссе, 34А; ²¹¹⁹⁹⁹¹, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹²⁵⁹⁹³, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
Евгений Львович
Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 01.07.19

В последние годы большое внимание привлекают Th17-клетки, патологическая активация которых играет ведущую роль в развитии широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека, включая ревматоидный артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника и др. Это послужило стимулом для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов и «малых» молекул, механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов интерлейкина 17 (ИЛ17), других связанных с активацией Th17-клеток цитокинов или сигнальных путей, регулирующих эффекты этих цитокинов. В обзоре обсуждаются современные представления о механизмах регуляции образования и функциональной активности цитокинов семейства ИЛ17, а также доказательства значения этих цитокинов в патогенезе ИВЗ.

Ключевые слова: ось ИЛ23/ИЛ17; псориаз; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):400–406.

IL-23/IL-17 INHIBITORS IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: NEW HORIZONS

Nasonov E.L.^{1,2}, Korotaeva T.V.¹, Dubinina T.V.¹, Lila A.M.^{1,3}

Recently, more attention has been given to Th17 cells, the pathological activation of which plays a leading role in the development of a wide spectrum of human immunoinflammatory diseases (IID), including rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel diseases, etc. This has served as an incentive to design new biological agents and small molecules, the main mechanism of action of which is based on blocking the pathological effects of interleukin-17 (IL-17), others are associated with the activation of Th17 cells cytokines or signaling pathways that regulate the effects of these cytokines. The review discusses current ideas about the mechanisms regulating the formation and functional activity of IL-17 family cytokines, as well as evidence for the importance of these cytokines in the pathogenesis of IID.

Keywords: IL-23/IL-17 axis; psoriasis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis; biological agents.

For reference: Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):400–406 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406

Хронические иммуновоспалительные (аутоиммунные и аутовоспалительные) заболевания (ИВЗ) — группа широко распространенных тяжелых болезней человека, включает более 100 нозологических форм, представленных практически во всех разделах медицины, их частота в популяции приближается к 10% [1]. ИВЗ характеризуются, с одной стороны, выраженной клинической гетерогенностью, ассоциирующейся со спецификой локального и/или системного поражения различных органов и систем, а с другой — развитием сходных клинико-патологических проявлений, в основе которых лежат частично «перекрещивающиеся» клеточные и молекулярные механизмы иммунного воспаления [2, 3]. Материалы программы полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS) свидетельствуют об общей генетической (и эпигенетической) основе некоторых ИВЗ [4–7] наряду с универсальными внешнесредовыми факторами риска (пол, возраст, «триггерные» инфекции, пси-

хологический стресс, курение, ожирение, патология микробиома, гиповитаминоз D и др.) [3], характер взаимодействия между которыми в направлении развития хронического иммуновоспалительного процесса является предметом интенсивных исследований.

Напомним, что, по современным представлениям, центральным звеном регуляции приобретенного иммунитета является дифференцировка наивных CD4+ Т-клеток в Т-хелперные (helper) клетки (Th), которые синтезируют широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста, координирующих врожденный и приобретенный иммунный ответ. В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций CD4+ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез [8]. Особое внимание привлечено к Th17-клеткам (тип III иммунного от-

вета), синтезирующим интерлейкины (ИЛ) суперсемейства 17 (ИЛ17), основная физиологическая функция которых — защита организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, проникающих в организм человека через эпителиальный барьер [9]. В то же время патологическая активация Th17-клеток играет важную роль в развитии широкого спектра ИВЗ, таких как ревматоидный артрит (РА), псориаз, анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и др. [10–14], и, вероятно, других патологических состояний — как идиопатических, так и коморбидных, характерных для ИВЗ. К ним относят атеросклеротическое поражение сосудов [15, 16], почечную артериальную гипертензию [17], фиброз печени, легких и почек, миопатию, кардиомиопатию [18–20] и др.

Семейство ИЛ17 включает 6 цитокинов: ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С, ИЛ17D, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F [21, 22]. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ17А (а также ИЛ17F), который является «маркерным» цитокином Th17-клеток. ИЛ17В, ИЛ17С и ИЛ17D также классифицируются как «провоспалительные» цитокины, а ИЛ17Е (известный также как ИЛ25), напротив, участвует в генерации Th2-клеток и ингибирует активацию Th17-клеток. Семейство рецепторов ИЛ17 (ИЛ17R) является уникальным типом рецепторов, состоящим из 5 субъединиц (ИЛ17РА → ИЛ17РЕ), которые имеют общий трансмембранный домен. Связывание ИЛ17 с соответствующим рецептором индуцирует активацию факторов транскрипции — NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), C/EBP (CCAAT/enhancer-binding proteins) и AP1 (activation protein-1) и др., регулирующих функцию генов многих «провоспалительных» цитокинов.

Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток включает несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация). Ключевую роль в этом процессе играет ИЛ23, представитель суперсемейства гетеродимерных ИЛ12-цитокинов, включающего также ИЛ27 и ИЛ35. ИЛ12 и ИЛ23 содержат общую субъединицу (p40), ковалентно связанную с p19 в молекуле ИЛ23 или с p35 в ИЛ12, и обладают различной функциональной активностью, регулируя поляризацию иммунного ответа по Th17- и Th1-типу соответственно [23]. В присутствии ИЛ1, ИЛ21, ИЛ6 и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), которые инициируют дифференцировку Th0-в Th17-клетки и экспрессию ИЛ23R, ИЛ23 вызывает активацию основного фактора транскрипции Th17-клеток — RORγt (retinoic acid-receptor-related orphan receptor), что приводит к стабилизации и пролиферации «патогенного» фенотипа Th17-клеток. Существенную роль в регуляции функциональной активности Th17-клеток играют CD4⁺ T-регуляторные клетки (T_{рег}), которые, ингибируя экспрессию RORγt, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в «патогенные» Th17-клетки — так называемый феномен «пластичности» Th17/T_{рег} [24]. Значение ИЛ23 в развитии ИВЗ подтверждено в серии исследований, в которых было показано, что делеция гена ИЛ23p19 у мышей предотвращает развитие артрита и ВЗК, а носительство определенных одонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism — SNP) ИЛ23-рецепторов (IL23R), а именно — rs11209026, ассоциирует с снижением риска развития болезни Крона (БК)

и АС. К другим генетическим полиморфизмам, связанным с регуляцией оси ИЛ23/ИЛ17, относятся SNP p40-субъединицы ИЛ23/ИЛ12 (IL12B), при БК и псориазе — фактор транскрипции STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), регулирующий сигнализацию ИЛ23, TYK2 (non-receptor tyrosine-protein kinase 2), ассоциирующаяся с субъединицами рецепторов ИЛ12 и ИЛ23. Функционально важным цитокином оси ИЛ23/ИЛ17 является ИЛ22 (представитель суперсемейства цитокинов ИЛ10), который характеризует субпопуляцию Th22-клеток [25] и, с одной стороны, проявляет синергические эффекты с ИЛ17 в отношении развития воспаления, а с другой — участвует в защите тканей от повреждения (в том числе инфекционными агентами) и в процессах заживления и регенерации тканей.

Наряду с Th17-клетками, ИЛ17 синтезируются многими клетками, участвующими в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, в ряде случаев независимо от ИЛ23, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.). К ним относятся CD8⁺ T-клетки, инвариантные естественные киллерные клетки (invariant natural killer T — iNKT), инвариантные T-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T — MAIT), хелперные T-клетки и естественные киллерные клетки (ЕКК), экспрессирующие иммуноглобулиноподобный рецептор киллерные клетки (killer cell immunoglobulin like receptor — KID3DL2), естественные Th17-клетки, лимфоидные тканевые индуксерные клетки (lymphoid tissue inducer — LTi), врожденные лимфоидные клетки группы 3 (group 3 innate lymphoid cells — ILC3), а также макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки [26]. ИЛ17 оказывает разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое и патофизиологическое значение этого цитокина, связанное с индукцией синтеза широкого спектра цитокинов и хемокинов в различных тканях (табл. 1). Следует подчеркнуть, что сам по себе ИЛ17 обладает относительно слабой «провоспалительной» активностью, но проявляет мощное синергическое (или аддитивное) действие с другими цитокинами, в том числе ФНОα, ИЛ1β, ГМ-КСФ, интерфероном γ (ИФНγ). В аспекте патогенеза ИВЗ особое значение имеет синергизм между ИЛ17 и ФНОα, связанный со способностью ИЛ17 стабилизировать иРНК этого цитокина, тем самым усиливая его синтез и экспрессию ФНОα-рецепторов типа II [10].

Расширение представлений о роли оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии ИВЗ послужило мощным стимулом для разработки генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «малых» молекул, блокирующих эффекты цитокинов оси ИЛ23/ИЛ17 или внутриклеточную сигнализацию этих цитокинов [10, 27–29], некоторые из которых уже широко применяются для лечения ИВЗ, а другие проходят стадию клинических или преклинических исследований (табл. 2).

Хотя ИЛ17 обладает широким (в определенной степени уникальным) спектром «провоспалительных» и деструктивных эффектов при ИВЗ, клинические эффекты его блокирования непредсказуемы. Например, при РА МАТ к ИЛ17А менее эффективны, чем ингибиторы других «провоспалительных» цитокинов (ФНОα, ИЛ6) [30, 31]. Предполагается, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на ранних ста-

Таблица 1 Медиаторы воспаления, индуцируемые ИЛ17

Тип клеток	Медиаторы воспаления
Клетки сустава:	
синовиальные фибробласты	VEGF, RANKL, ИЛ6, ИЛ8, ПГЕ2, Г-КСФ, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13
макрофаги	ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, ПГЕ2, ИЛ10, ИЛ12, MMP11 (стромелизин)
нейтрофилы	ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, ГМ-КСФ, Г-КСФ, ангиогенные факторы
хондроциты	MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL6, CXCL8, CCL2, CCL20
остеокласты	RANKL, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13
остеобласты	RANKL, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13
Кератиноциты	ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17C, CCL20, CXCL8, CXCL1, антимикробные пептиды
Эндотелиальные клетки	ИЛ6, ИЛ1 β , ГМ-КСФ, CXCL8, CXCL1, CCL2, ICAM1, VCAM1, Е-селектин, соотношение BAX-BCL2
Сосудистые гладкомышечные клетки	ИЛ6, ИЛ8, CCL20, CCL2, ICAM1, VCAM1, MMP1, MMP9
Миобласты	ИЛ6, ИЛ8, CCL20
Миотрубки	ИЛ6
Кардиомиоциты	CXCL2, соотношение BAX-BCL2, оксид азота
Кардиальные фибробласты	ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО α , ТФР β , ГМ-КСФ, Г-КСФ, CXCL1, CCL2, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, коллаген типа I, коллаген типа III, периостин
Гепатоциты	ИЛ6, ИЛ23, ИЛ8, CXCL2, CCL2, CCL20, периостин, СРБ
Билиарные эпителиальные клетки	ИЛ6, ИЛ1 β , ИЛ23, ИЛ8, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL6, CCL2, CCL20
Клетки печени	ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО, ТФР β , ИЛ8, CXCL1, коллаген типа I, актин гладкомышечных клеток- α
Купферовские клетки	ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО, ТФР β

Примечание. VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста, ПГЕ2 – простагландин Е2, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, MMP – матриксная металлопротеиназа, ФНО α – фактор некроза опухоли α , ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, СРБ – С-реактивный белок.

дях РА, в период формирования «провоспалительного» потенциала аутоантител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ). По данным экспериментальных исследований (коллагеновый артрит), ИЛ23 индуцирует активацию Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ21 и ИЛ22, подавляющие активность фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках, что в свою очередь способствует формированию «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ [32].

Впечатляющие результаты были получены при псориазе, при котором «полный клинический эффект» (PASI100) ингибиторов ИЛ23 и ИЛ17 зарегистрирован у 50–70% пациентов и превосходил эффективность ингибиторов ФНО α [33–40]. При ПсА отмечена высокая, хотя и менее очевидная эффективность этих препаратов (по сравнению с ингибиторами ФНО α) в отношении артрита, энтезита и дактилита [41–45], что связывают с более выраженной экспрессией ФНО α , чем ИЛ17, в суставах, по сравнению с кожей [46]. В недавних исследованиях было показано, что МАТ к ИЛ12/23 p40 (устекинумаб) [47, 48] и МАТ к ИЛ23p19 (рисанкизумаб) [49] не оказывают существенного влияния на клиническую активность АС и поражение аксиального скелета, в то время как МАТ к ИЛ17А (секукинумаб) весьма эффективно подавляют клинические проявления периферического (артрит, энтезит) и аксиального воспаления при АС [50–52]. Напротив, устекинумаб и ризанкизумаб эффективны при БК [53, 54], в то время как ингибиторы ИЛ17 не только оказались неэффективны, но и вызывали обострения заболевания или развитие кишечных грибковых инфекций [55, 56]. Эти неожиданные результаты связывают с тем, что в кишечнике ИЛ17А выполняет как «протективные», так и «патогенные» функции, причем ИЛ23-независимый синтез ИЛ17А участвует в физиологической регуляции кишечной проницаемости, модулируя функциональную активность окк-

людина (белок, который расположен в плотных контактах, обеспечивающих барьерную функцию кишечника) [57]. Поскольку АС ассоциируется с «латентными» ВЗК (15%), а субклинический микроскопический колит имеет место у 60% пациентов [58], эти данные могут иметь значение для рационального выбора терапии. Например, можно предположить, что ингибиторы ИЛ23 могут быть эффективны при субтипе АС, ассоциированном с воспалением кишечника. Хотя нельзя исключить, что недостаточная эффективность ингибиторов ИЛ23 при АС связана с методическими погрешностями при проведении соответствующих исследований, недавно было продемонстрировано патогенетическое значение ИЛ23-независимого синтеза ИЛ17 в энтезисах и аксиальном скелете различными клетками (CD8+ цитотоксические Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки, «врожденные» иммунные клетки, CD15+ нейтрофилы, тучные клетки и др.) [59]. Обсуждается снижение «пластичности» зрелых Th17-клеток в направлении формирования «патогенной» субпопуляции, связанной не с ИЛ23, а с другими «провоспалительными» цитокинами (например, механизма «транс-презентации» ИЛ6) [60, 61].

Гетерогенность патогенетических механизмов ИВЗ на модели ПсА была недавно продемонстрирована в исследованиях, позволивших выделить несколько фенотипических кластеров Th1- и Th17-клеток в периферической крови пациентов [62]. При этом пациенты с Th17-фенотипом лучше «отвечали» на ингибиторы ИЛ17А (секукинумаб), пациенты с низким соотношением Th1/Th17-клеток – на ингибиторы ФНО α , группа с высоким соотношением Th1/Th17 с тяжелым поражением суставов – на ингибиторы ФНО α , а с преобладанием поражения кожи – на секукинумаб, и, наконец, пациенты с Th1-фенотипом – на устекинумаб. Эти данные, хотя и являются предварительными, открывают новые перспективы персонализированной терапии ИВЗ, связанных с активацией оси ИЛ23/ИЛ17.

Таблица 2 Препараты, ингибирующие патологическую активацию оси ИЛ23/ИЛ17

Препарат	Показания к назначению					
	псориаз	ПсА	АС	ВЗК	РА	другие
<i>мАТ к ИЛ17А</i>						
Секукинумаб (Novartis)	+	+	+	–	Фаза III	Алопеция (фаза II) Атопический дерматит (фаза II)
Иксекизумаб (Eli Lilly)	+	Фаза III	Фаза III		Фаза II	
<i>мАТ к ИЛ17А/ИЛ17F</i>						
Бимекизумаб (UCB)	Фаза II–III	Фаза II	Фаза II	Фаза II (ЯК)	Фаза II	
<i>мАТ к ИЛ17А-рецептору</i>						
Бродалумаб (AstraZeneca)	+	+	Фаза III	–	–	
<i>мАТ к ИЛ12/23 p40</i>						
Устекинумаб (Janssen)	+	+	Фаза III (не эффективен)	+ (БК) Фаза III (ЯК)	–	СКВ (фаза II) Атопический дерматит (фаза II)
Бриакинумаб (Abbott)	Фаза III (подан на регистрацию)			–	–	
<i>мАТ к ИЛ23 p19</i>						
Гузелкумаб (Janssen)	Фаза III (подан на регистрацию)	Фаза II			Фаза II	
Тилдракизумаб (Merck)	Фаза III (подан на регистрацию)	Фаза II	Фаза II			
Ризанкизумаб (Boehringer Ingelheim, AbbVie)	Фаза III	Фаза II		Фаза II (БК)		Астма (фаза II)
Бразикумаб (AstraZeneca)				Фаза II (БК)		
Мирикизумаб (Eli Lilly)	Фаза II			Фаза II (БК, ЯК)		
<i>Ингибиторы Янус-киназ</i>						
Тофациитиниб JAK1, JAK2, JAK3 (Pfizer)	+	Фаза III (подан на регистрацию)	–	+ (ЯК)	+	ЮИА (фаза III) Атопический дерматит (фаза II) Дерматомиозит (фаза I) СКВ (фаза I)
Барицитиниб JAK1, JAK2 (Eli Lilly)	Фаза III (не эффективен)	Фаза III			+	СКВ (фаза II) Атопический дерматит (фаза II)
Филготиниб JAK1 (Galapagos)		Фаза II	Фаза II	Фаза III (БК, ЯК)		Синдром Шегрена (фаза II) Кожная волчанка (фаза II)
Упадацитиниб JAK1 (AbbVie)		Фаза III		Фаза III (ЯК) Фаза II (БК)		Атопический дерматит (Фаза II)
BMS-986165 TYK2 (Bristol-Myers Squibb)	Фаза II–III					БК (фаза II) ЯК (фаза II) СКВ (фаза II)

Примечание. мАТ – моноклональные антитела, ЯК – язвенный колит, СКВ – системная красная волчанка, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

Большой интерес представляет возможность модуляции оси ИЛ23/ИЛ17 с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов (тофациитиниб, барицитиниб и др.), ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – JAK (Янус-киназы), так называемые Якинибы (Jakiniibs), которые с успехом применяются для лечения РА [27–29]. Теоретическим обоснованием их эффективности при псориазе, ПсА, АС и ВЗК является модуляция оси ИЛ23/ИЛ17 за счет блокирования JAK2–TYK2/STAT3–STAT4, JAK1–TYK2–STAT5, участвующих в сигнализации ИЛ12, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ22 и, вероятно, других патогенетически значимых для каждого конкретного заболевания воспалительных медиаторов (ИЛ15, ИФН γ и др.) [63–66]. Установлена эффективность тофациитиниба у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП [67] и ингибиторам ФНО α [68], в отношении всех основных доменов ПсА – псориаза, артрита, дактилита и энтезита [69]. Ранее была продемонстрирована эффективность тофациитиниба при псориазе [70–72]. Получены данные об

эффективности тофациитиниба при АС [73, 74], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным МРТ) и высоким уровнем СРБ, а также при ЯК и, в меньшей степени, при БК [75, 76]. С точки зрения расширения возможностей терапии ингибиторами JAK особый интерес представляет селективная блокада TYK2, участвующей в сигнализации ИЛ12 и ИЛ23. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибитора TYK2, BMS-986165, при псориазе [77].

В заключение необходимо подчеркнуть, что рамках концепции «трансляционной» медицины решающие доказательства значения оси ИЛ23/ИЛ17 в иммунопатогенезе псориаза, ПсА, АС и ВЗК были получены в процессе именно клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и приемлемую безопасность ГИБП или «малых молекул», модулирующих активность ИЛ17 и ИЛ23 при широком круге ИВЗ. Полученные результаты имеют не только большое клиническое, но и фундаментальное теоретическое значение для рас-

Таблица 3 Предварительные рекомендации по выбору ингибиторов оси ИЛ23/ИЛ17 при ИВЗ

Класс препарата	Препарат	Псориаз	ПсА	АС	ВЗК	Сопутствующие заболевания			
						рак	ожирение	атеросклероз	ЗСН
Ингибиторы ФНО α	Этанерцепт	++	++	+	–	–	+	++	-/+
	МАТ к ФНО:	++	++	++	++	–	+	++	-/+
	инфликсимаб								
	адалимумаб								
Ингибиторы ИЛ12/23	Устекинумаб	+	+	–	++	+	++	+	+
	Ингибиторы ИЛ17А	++	++	+	X	?	++	?	+
Ингибиторы ИЛ17Р	Бродалумаб	+	+	?	X	?	++	?	+
	Ингибиторы ИЛ23	+	++	–	+	?	++	?	+
Ингибиторы ИЛ23	МАТ к ИЛ23:								
	гузелкумаб								
	тидракизумаб								
	ризанкизумаб								
Ингибиторы JAK	Тофацитиниб	+	+	+/-	+(ЯК)	?	++	+	+

Примечание. ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

шифровки «таксономии» патогенетических механизмов ИВЗ, определяющих специфику иммуновоспалительного процесса, а следовательно, выбор наиболее эффективной персонифицированной «таргетной» терапии [78–82] с учетом коморбидной патологии (табл. 3) и разработку более эффективных и безопасных лекарственных препаратов, блокирующих патологическую активацию оси ИЛ23/ИЛ17 [83].

Дальнейшие клинические и фундаментальные исследования при ИВЗ должны быть направлены на более полную характеристику преобладающих типов иммунного ответа, локального и системного профиля синтеза цитокинов в зависимости от стадии заболевания (ранняя, развернутая, поздняя), «тканеспецифических» эффектов, типов межклеточных взаимодействий и реципрокных «обратных связей» между цитокинами в рамках «цитокиновой сети».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl.* 2010;85:2–10. doi: 10.3899/jrheum.091461
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169–82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2015;70(2):169–82 (In Russ.)].
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278:369–95. doi: 10.1111/joim.12395
- Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet.* 2013;14:661–73. doi: 10.1038/nrg3502
- Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016;48:510–8. doi: 10.1038/ng.3528
- Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002254. doi: 10.1371/journal.pgen.1002254
- Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* 2015;518:337–43. doi: 10.1038/nature13835
- Annuziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:626–35. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
- Isalovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun.* 2015;60:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:763–76. doi: 10.1038/nrd3794
- Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Jun 21. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
- Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med.* 2016;22:230–41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
- Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014;44:339–47. doi: 10.1002/eji.201344184

14. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med.* 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944
15. Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1412-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.110
16. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):984-91. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009
17. Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology.* 2017;49(3):247-58. doi: 10.1016/j.pathol.2017.01.003
18. Ramani K, Biswas PS. Interleukin-17: Friend or foe in organ fibrosis. *Cytokine.* 2019;120:282-8. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.003
19. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L6-L16. doi: 10.1152/ajplung.00344.2
20. Chackelevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, Rosso N. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 7;22(41):9096-103.
21. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.006
22. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
23. Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery. *Immunity.* 2019;50(4):851-70. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.011
24. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13:668-77. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
25. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:21-38. doi: 10.1038/nrd4176
26. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:479-89. doi: 10.1038/nri2800
27. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
28. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
29. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
30. Robert M, Miossec P. IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. *Front Med (Lausanne).* 2019;5:364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364
31. Kunwar S, Dahal K, Sharma S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2016;36:1065-75. doi: 10.1007/s00296-016-3480-9
32. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2017;18(1):104-13. doi: 10.1038/ni.3579
33. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
34. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8
35. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405-17. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041
36. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132-9. doi: 10.1111/bjd.16008
37. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276-88. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5
38. Papp KA, Reich K, Blauvelt A, et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1098-106. doi: 10.1111/jdv.15400
39. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551-60. doi: 10.1056/NEJMoa1607017
40. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-61. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
41. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
42. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
43. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
44. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
45. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
46. Belasco J, Louie JS, Gulati N, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:934-44. doi: 10.1002/art.38995
47. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(2):258-70. doi: 10.1002/art.40728

48. Mease P. Ustekinumab Fails to Show Efficacy in a Phase III Axial Spondyloarthritis Program: The Importance of Negative Results. *Arthritis Rheum.* 2019;71(2):179-81. doi: 10.1002/art.40759
49. Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1295-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328
50. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
51. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730
52. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology.* 2018;58(5):859-68. doi: 10.1093/rheumatology/key3
53. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773
54. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2017;389:1699-709. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30570-6
55. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61:1693-700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668
56. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1599-607. doi: 10.1038/ajg.2016.298
57. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-independent il-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity.* 2015;43:727-38. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.003
58. Jacques P, van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:569-82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
59. Hasegawa E, Sonoda KH, Shichita T, et al. IL-23-independent induction of IL-17 from $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells promotes experimental intraocular neovascularization. *J Immunol.* 2013;190:1778-87. doi: 10.4049/jimmunol.1202495
60. 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
61. Насонов ЕЛ, Лиля 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
62. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):336-44. doi: 10.1093/rheumatology/key069
63. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(2):197-205. doi: 10.1093/rheumatology/key070
64. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
65. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, et al. Janus Kinase Inhibitor Baricitinib Modulates Human Innate and Adaptive Immune System. *Front Immunol.* 2018;9:1510. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510
66. Hammitzsch A, Chen L, de Wit J, et al. Inhibiting ex-vivo Th17 responses in Ankylosing Spondylitis by targeting Janus kinases. *Sci Rep.* 2018;8(1):15645. doi: 10.1038/s41598-018-34026-1
67. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377:1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
68. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
69. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
70. Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1079-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318
71. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386:552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
72. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;172:1395-406. doi: 10.1111/bjd.13551
73. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
74. Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
75. Fernandez-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panes J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(11):881-92. doi: 10.1080/1744666X.2018.1532291
76. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2019;91(2):101-8 [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):101-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000155
77. Papp K, Gordon K, Thaci D, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018 Oct 4;379(14):1313-21. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
78. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19:822-4. doi: 10.1038/nm.3260
79. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
80. Livshits G, Kalinkovich A. Hierarchical, imbalanced pro-inflammatory cytokine networks govern the pathogenesis of chronic arthropathies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26:7-17. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.013
81. Gracey E, Dumas E, Yerushalmi M, et al. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(1):62-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000569
82. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Who did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissue, trials or translation? *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct 8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213654
83. Bianchi E, Rogge L. The IL-23/IL-17 pathway in chronic inflammatory disease-new insight from genetics and targeted therapies. *Gen Immun.* 2019;20:415-25. doi: 10.1038/s41435-019-0067-y

Оптимизация диагностики, системы мониторинга и лечения псориатического артрита в реальной практике: общие принципы организации Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Коротаева Т.В.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Логинова Е.Ю.¹, Губарь Е.Е.¹, Колтакова А.Д.¹, Медведь Е.Э.², Кудишина С.С.², Петров А.В.³, Седунова М.В.⁴, Приставский И.Н.⁴, Василенко Е.А.⁵, Бондарева И.Н.⁶, Умнова И.Ф.⁷, Шестерня П.А.⁸, Насонов Е.Л.^{1,9}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», Владивосток, Россия; ³ГБУЗ РК «Клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия; ⁴ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия; ⁷БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²690105, Владивосток, ул. Русская, 57; ³295017, Республика Крым, Симферополь, ул.

В статье представлены дизайн, общие характеристики и возможности применения данных Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом (ПсА).

Целью создания и внедрения регистра в практику отечественного здравоохранения является оценка эффективности диагностики и лечения ПсА. Общероссийский регистр больных ПсА был создан за период 2016–2018 гг. в рамках Общероссийского регистра пациентов с артритами «ОРЕЛ» на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Данная система представляет собой общероссийский популяционный регистр, который позволяет осуществлять учет и мониторинг пациентов с ПсА в течение всего периода наблюдения за ними. Это дает возможность специалистам и организаторам здравоохранения получать достоверную информацию о состоянии помощи данной категории больных на территории.

Основное назначение Регистра — обеспечение необходимой информационной поддержки и автоматизированной технологии решения задач учета, контроля, мониторинга состояния больных ПсА, организация информационного взаимодействия между специалистами. Регистр строится на основе действующих государственных нормативных правовых актов. В ходе разработки и апробации регистра решался ряд задач: оценка эффективности существующих стандартных и перспективных целевых методов терапии ПсА в реальной практике; оценка и совершенствование маршрутизации пациентов с ПсА. Применение регистра позволяет проводить оперативный анализ по следующим характеристикам: демографическим и социально-экономическим показателям пациентов с ПсА; анамнестическим данным пациентов с ПсА; результатам клинических обследований, инструментальным и лабораторным данным.

География регистра охватывает 27 регионов Российской Федерации, в него включена информация о 460 пациентах с ПсА.

Создание регистра позволяет проследить динамику различных показателей (социальных, демографических, медицинских), сопоставить варианты лечения и клинико-функциональные характеристики пациентов с ПсА, оценить их работоспособность, ее ограничения (инвалидность) и социально-трудовой статус в динамике на фоне проводимого лечения.

Таким образом, впервые в Российской Федерации проводится комплексный анализ демографических, функциональных и социально-экономических показателей пациентов с ПсА, изучается уровень работоспособности и нарушения повседневной деятельности больных ПсА по опроснику WPAI, при этом впервые осуществляется оценка функционального и психологического состояния пациентов с помощью опросников PsAID-12, FACIT (пациенты ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой).

Анализ информации, имеющейся в регистре, дает возможность осуществлять сравнение эффективности различных схем терапии ПсА, оценивая частоту достижения ремиссии и/или минимальной активности заболевания в реальной практике.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; регистр; анализ изменения клинических и функциональных показателей ПсА.

Для ссылки: Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Оптимизация диагностики, системы мониторинга и лечения псориатического артрита в реальной практике: общие принципы организации общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):407–414.

OPTIMIZING THE DIAGNOSIS, A MONITORING AND TREATMENT SYSTEM FOR PSORIATIC ARTHRITIS IN REAL PRACTICE: GENERAL PRINCIPLES FOR ORGANIZING AN ALL-RUSSIAN REGISTER OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Korotayeva T.V.¹, Korsakova Yu.L.¹, Loginova E.Yu.¹, Gubar E.E.¹, Koltakova A.D.¹, Medved E.E.², Kudishina S.S.², Petrov A.V.³, Sedunova M.V.⁴, Pristavsky I.N.⁴, Vasilenko E.A.⁵, Bondareva I.N.⁶, Umnova I.F.⁷, Shesternya P.A.⁸, Nasonov E.L.^{1,9}

The paper presents the design, general characteristics of and possibilities of data usage from the All-Russian register of patients with psoriatic arthritis (PsA).

The purpose of creating and introducing the register into Russian healthcare practice is to evaluate the effectiveness of the diagnosis and treatment of PsA. The All-Russian register of PsA patients was created for the period

Киевская, 69; *190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; *191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; *650000, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, 22; *644111, Омск, ул. Березовая, 3; *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; *19991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Vladivostok Clinical Hospital Two, Vladivostok, Russia; ³N.A. Semashko Clinical Hospital, Simferopol, Russia; ⁴Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia;

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁶S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia;

⁷Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia;

⁸Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

⁹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹⁰34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; *57, Russkaya St., Vladivostok 690105; *69, Kievskaya St., Simferopol, Republic of Crimea 295017; *30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068; *41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; *22, Oktyabrsky Pr., Kemerovo 650000; *3, Berzovaya St., Omsk 644111; *1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; *8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 20.05.19

2016–2018 within the framework of the All-Russian register of patients with arthritis «OREL» on the basis of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and with the support of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». This system is an all-Russian population-based register that allows for the recording and monitoring of patients with PsA throughout the follow-up period. This enables healthcare specialists and organizers to obtain reliable information on the state of care for this category of patients in the region.

The main purpose of the register is to provide necessary information support and automated technology for solving the problems of accounting, controlling, and monitoring of the status of PsA patients and to organize information interaction between specialists. The register is based on existing state regulatory legal acts. While developing and testing of the register, there were a number of tasks to be solved: to evaluate the efficiency of existing standard and promising targeted PsA therapies in real practice; to assess and improve the routing of patients with PsA. The use of the register allows an operational analysis of the following characteristics: demographic and socioeconomic parameters of patients with PsA; anamnestic data of patients with this condition; results of clinical examinations, instrumental and laboratory data.

The geography of the register covers 27 regions of the Russian Federation; the register includes information on 460 patients with PsA.

Creating a register permits one to track the dynamics of various parameters (social, demographic, and medical ones), to compare treatment options and the clinical and functional characteristics of patients with PsA, and to evaluate their performance, disability and changes in the social and labor status during the treatment performed.

Thus, for the first time in the Russian Federation, the demographic, functional, and socioeconomic parameters of patients with PsA were comprehensively analyzed and the level of performance and impaired daily activities in PsA patients were studied using the WPAI questionnaire; moreover, the patients' functional and psychological status was evaluated for the first time, by applying the PsAID-12, FACIT questionnaires (in the patients of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology).

An analysis of the information available in the register makes it possible to compare the efficiency of different PsA treatment regimens, by estimating the rates of remission and/or minimal disease activity in real practice.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; register; analysis of changes in the clinical and functional measures of PsA.

For reference: Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Optimizing the diagnosis, a monitoring and treatment system for psoriatic arthritis in real practice: general principles for organizing an All-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):407–414 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-407-414

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2020 г. хронические заболевания станут ведущими причинами инвалидности во всем мире и будут оказывать серьезное финансовое давление на системы здравоохранения многих стран. В этом отношении они представляют угрозу как для здоровья населения, так и для состояния национальных экономик [1].

По оценке E. Sebbag и соавт. [2], в период 2000–2015 гг. в мире наблюдался заметный рост числа пациентов с болезнями костно-мышечной системы (БКМС), которые характеризуются поражением разнообразных локомоторных структур (мышцы, связки, кости, суставы). Анализ бремени БКМС с кодами по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) с M00 по M99, выполненный на основании базы данных ВОЗ для 183 стран, выявил, что эти заболевания сопровождаются как значительным увеличением числа лет, прожитых пациентами с функциональными нарушениями, так и снижением продолжительности жизни в целом. Авторы подчеркивают необходимость широкого использования этих данных государственными органами, участвующими в организации медицинской помощи этой категории пациентов.

Вышеизложенное в полной мере относится и к псориатическому артрит (ПсА) — хроническому воспалительному заболеванию опорно-двигательного аппарата, ассоцииро-

ванному с псориазом и характеризующемуся высокой клинической гетерогенностью с поражением суставов, позвоночника и энтезисов [3–5]. ПсА с высокой частотой диагностируется у лиц обоего пола трудоспособного возраста, протекая более тяжело у женщин [6]. Медико-социальная значимость ПсА и псориаза обусловлена в первую очередь негативным влиянием заболевания на многие аспекты жизни пациентов, включая трудоспособность, качество жизни и эмоциональный статус [7]. В связи с этим большую роль при ПсА играют ранняя диагностика и своевременное начало лечения. W. Tillett и соавт. [8] показали, что длительность симптомов заболевания более чем 1 год до первичной диагностики ПсА ассоциируется с худшим прогнозом через 10 лет, несмотря на активное лечение.

Другим аспектом ПсА и псориаза является развитие целого ряда коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, а также воспалительных заболеваний кишечника, печени, расстройств психики [9–11]. Сведения о серьезных сопутствующих заболеваниях при ПсА основаны, главным образом, на данных мировой статистики, их распространенность в российской клинической практике изучена мало. Между тем известно, что наличие ожирения, атеросклероза, различных повреждений печени, нарушений психики негативно сказывается на результатах лечения ПсА и прогнозе для этих пациентов.

Следует отметить, что, несмотря на создание Российских рекомендаций по ведению пациентов с ПсА, в реальной практике остаются проблемы создания и внедрения стандартизированного алгоритма диагностики этого заболевания с учетом его клинической гетерогенности, отсутствует единый подход к оценке активности ПсА и мониторингу эффективности и безопасности терапии [3, 10]. Это особенно актуально сейчас, когда созданы экономические и законодательные условия для обеспечения этой категории пациентов современными высокоэффективными лекарственными средствами, использование которых способствует значительному улучшению качества жизни больных. Между тем эффективность и безопасность их применения можно оценить только в условиях регулярного мониторинга. По нашему мнению, одним из важнейших направлений решения вышеперечисленных задач в Российской Федерации является создание Общенационального регистра пациентов с ПсА.

Используемые в настоящее время методы управления лечебно-диагностическим процессом в медицинских учреждениях посредством обучения и внедрения ряда организационных приемов, совершенствования их ресурсного и технологического обеспечения не способствуют должному повышению эффективности, поскольку не снижают в полной мере вероятность ошибки и несогласованности действий специалистов в процессе оказания помощи населению. В связи с этим рациональными являются разработка математических моделей и применение информационных технологий, реализующих ранее разработанные и новые подходы к лечению и диагностике [12, 13].

Ряд авторов считают, что в первую очередь внедрение автоматизированных информационных технологий необходимо проводить в рамках пилотных проектов в поликлиниках и других медицинских учреждениях первичного звена, поскольку амбулаторно-поликлиническая помощь является важной частью отечественного здравоохранения [11–14].

Общепризнано, что внедрение IT-технологий в медицинских учреждениях позволяет интенсифицировать деятельность персонала, снизить затраты рабочего времени, обеспечить высокий уровень ведения и контроля медицинской документации, что, безусловно, способствует повышению качества оказания медицинской помощи населению [12, 14].

Клинический регистр пациентов – это организованная система, использующая наблюдательные/эпидемиологические методы для регулярного сбора и анализа унифицированных данных о группе пациентов, объединенных определенным признаком, которая служит для выполнения научных и клинических целей практического здравоохранения [15–17].

В данной статье представлены дизайн, общие характеристики и возможности применения данных Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Целью создания и внедрения регистра в практику отечественного здравоохранения является оценка эффективности диагностики и лечения ПсА. Общероссийский регистр больных ПсА был создан за период 2016–2018 гг. в рамках Общероссийского регистра пациентов с артритами «ОРЕЛ» на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», которая осуществляет координирование и научное руководство проектом.

При создании информационной структуры в рамках настоящего исследования мы руководствовались тем, что такая система должна представлять собой общероссийский популяционный регистр, который позволит осуществлять учет и мониторинг пациентов с ПсА, проживающих в регионах обслуживания в течение всего диспансерного наблюдения за ними. Это, в свою очередь, даст возможность специалистам и организаторам здравоохранения получать достоверную информацию о состоянии помощи данной категории больных на территории: диагностике, лечении и динамическом наблюдении, в том числе соблюдении лечебно-реабилитационных стандартов в различных медицинских учреждениях.

В соответствии со ст. 24 Конституции Российской Федерации в Регистре собираются, хранятся и используются только сведения о состоянии здоровья граждан – больных ПсА. Сбор и хранение информации о частной жизни граждан не допускается. Каждый гражданин вправе ознакомиться с составом и содержанием информации о себе, хранимой в Регистре.

Основное назначение Регистра – обеспечение необходимой информационной поддержки и автоматизированной технологии решения задач учета, контроля, мониторинга состояния больных ПсА, а также организация информационного взаимодействия между специалистами, в компетенцию которых входят регистрация и работа с данной категорией больных. Регистр строится на основе действующих государственных нормативных правовых актов и был организован с учетом требований следующих нормативных документов:

- Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 №152-ФЗ;
- Федеральный закон «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» от 27.07.2006 №149-ФЗ;
- Федеральный закон «Об электронной цифровой подписи» от 10.01.2002 №1-ФЗ;
- Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ;
- ГОСТ 1.5–2001 Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Общие требования к построению, изложению, оформлению, содержанию и обозначению;
- ГОСТ Р 53395–2009 Информатизация здоровья. Основные положения;
- ГОСТ Р 52636–2006 Электронная история болезни. Общие положения;
- ГОСТ Р ИСО/ТО 16056–1 Информатизация здоровья. Функциональная совместимость систем и сетей телездоровоохранения. Часть 1. Введение и определения;
- Р 50.0.1.041–2002 Руководство по проектированию профилей среды открытой системы (СОС) организации-пользователя;
- ГОСТ Р ИСО/МЭК 15288–2005 Информационная технология. Системная инженерия. Процессы жизненного цикла систем;
- ГОСТ Р ИСО/МЭК 7498–1–99 Взаимосвязь открытых систем. Базовая эталонная модель. Часть 1. Базовая модель;

- ГОСТ 34.003—90 Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Автоматизированные системы. Термины и определения;
- СТО МОСЗ 91500.16.0002—2004 Информационные системы в здравоохранении. Общие требования;
- ГОСТ 34.201—89 Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Виды, комплектность и обозначение документов при создании автоматизированных систем;
- Приказ Минздравсоцразвития «Об утверждении принципов создания единой информационной системы в сфере здравоохранения и социального развития (ЕИС)» от 16.10.2006 №713.

Решение предоставляет базовую структуру и средства ее настройки для учета особенностей конкретных контингентов и поставленных целей.

В системе реализована возможность гибкого разграничения прав доступа пользователей:

- доступ к формам и справочникам;
- доступ на редактирование, создание и просмотр отчетных форм, диаграмм, а также разграничение прав доступа к составляющим форм — разделам формы, графам, строкам;
- доступ на создание и редактирование записей в системе и представлений в регистре.

Функция разграничения прав доступа к разделам Регистра возлагается на технического оператора и администратора базы данных Регистра, которым является АО «Астон Консалтинг». Средства системы обеспечивают сохранность данных и предоставляют администратору возможность выбора уровня защищенности базы данных от несанкционированного использования. Вход в пользовательскую часть Регистра и дальнейшая работа осуществляются только при указании имени пользователя и его пароля. Доступ к системе посредством Web-интерфейса осуществляется с помощью SSL-сертификатов и защищенного протокола HTTPS. В Регистре реализована подсистема процедуры утверждения отчетных форм. Данная подсистема имеет механизмы и интерфейсы, позволяющие реализовать процесс утверждения отчетных форм по цепочке сдачи отчетности.

В Регистре предусмотрены обновления, не требующие участия специалистов учреждений. При установке обновления на сервер автоматически вносятся изменения в структуру базы данных, обновляются сервер приложений и Web-сервер.

В системе реализован удобный интерфейс доступа к информации о работающих в данный момент пользователях. Средства системы позволяют проводить блокировку и разблокировку пользователей (блокировать/разблокировать вход в систему), а также предоставляют возможность отправления произвольных сообщений администратором системы выбранному пользователю или всем пользователям через TCP (только в Win-интерфейсе) и базу данных.

В ходе разработки и апробации регистра решался ряд задач, в первую очередь:

- оценка эффективности существующих стандартных и перспективных целевых методов терапии ПсА в реальной практике;
- оценка и совершенствование маршрутизации пациентов с ПсА.

Применение регистра позволяет проводить оперативный анализ по следующим характеристикам:

- демографическим и социально-экономическим показателям пациентов с ПсА;
- анамнестическим данным пациентов с ПсА, в частности, о длительности заболевания от момента появления первых симптомов до постановки диагноза;
- результатам клинических обследований, инструментальным и лабораторным данным.

Использование регистра в качестве инструмента анализа всех этих материалов позволяет изучать их в динамике и в результате оценивать:

- эффективность применяемых схем терапии по динамике параметров, оцениваемых с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ; боль, общая оценка активности заболевания) и индексов активности DAS28, DAPSA, DAS, BASDAI, ASDAS;
- достижение ремиссии по представленным индексам активности, а также минимальной активности заболевания (МАЗ) и очень низкой активности ПсА по стандартным критериям;
- наличие резистентных к терапии форм ПсА и факторов неблагоприятного течения заболевания;
- результаты скрининга на туберкулез у пациентов с ПсА при назначении им генно-инженерных биологических препаратов;
- причины прекращения приема рекомендованных препаратов;
- уровень работоспособности и нарушения повседневной деятельности по опроснику WPAI;
- психологическое состояние пациентов и уровень их социальной адаптации по опросникам PsAID и FACIT;
- функциональный статус и качество жизни по опросникам HAQ, DLQI, EQ-5D;
- распространенность и тяжесть псориаза по BSA/PASI, а также наличие псориаза ногтей.

При этом использование регистра не предусматривает какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику, в том числе применения специально исследуемой терапии или методов исследования.

Критериями включения пациентов в регистр являются:

- возраст пациентов мужского и женского пола от 18 лет;
- диагноз ПсА, соответствующий критериям CASPAR (2006);
- наличие подписанной пациентом формы «Письменного согласия на обработку персональных данных, а также сведений, составляющих врачебную тайну».

Критерии не включения пациента в регистр:

- возраст младше 18 лет;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения пациентов из регистра:

- отказ пациента от продолжения участия в исследовании;
- отзыв подписанной и датированной пациентом формы «Письменного согласия на обработку персональных данных, а также сведений, составляющих врачебную тайну».

В ходе внесения информации о пациентах в электронную базу данных регистра проводится проспективный

сбор данных из медицинской документации. Вся информация о пациенте заносится врачом — участником регистра в электронную индивидуальную регистрационную карту пациента (э-ИРК). Обновление информации о каждом внесенном в базу данных пациенте осуществляется не реже 1 раза в 6 мес.

э-ИРК разработана на платформе «Quinta®» (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа «Quinta®», правообладатель — АО «Астон Консалтинг»). Функционал данного программного комплекса позволяет разграничить доступ к данным в соответствии с утвержденными ролями пользователей.

География регистра охватывает ряд регионов Российской Федерации: к электронной программе подключены 34 медицинских учреждения из 27 регионов России и 48 врачей-ревматологов. В регистре собрана информация о 460 пациентах с ПсА.

Кураторы регистра получают доступ к деперсонифицированным данным пациентов по всем центрам, участвующим в проекте. Врачи — участники регистра имеют доступ к информации только о своих пациентах, которые наблюдаются в локальных медицинских учреждениях. Вся персональная информация об участниках регистра хранится с соблюдением законов Российской Федерации об охране персональных данных.

Мониторинг внесения данных осуществляется преимущественно дистанционно на базе платформы «Quinta®». Представители АО «Астон Консалтинг» связываются с врачами-участниками по телефону и электронной почте для настройки доступа к э-ИРК, контроля количества включенных пациентов, своевременности введения и полноты вводимых данных, необходимых для анализа.

Разработка и использование программы осуществляется в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и российским ГОСТом по надлежащей клинической практике.

Особенности функционирования регистра

Первичная регистрация пациента осуществляется на момент его включения в регистр и предусматривает заполнение следующих разделов:

- Общие сведения.
- Данные анамнеза жизни.
- Данные анамнеза основного заболевания.
- Маршрутизация пациента.
- Сопутствующие и перенесенные заболевания.
- Сведения о проводимой противоревматической лекарственной терапии, включая длительность ее применения, причины отмены, наличие нежелательных явлений.

Данные динамического наблюдения за пациентами — заполняется на момент первичной регистрации в регистре, а также при последующих мониторинговых визитах не реже 1 раза в 6 мес.

1. Общие сведения.
2. Клиническая характеристика заболевания во время визита.

3. Сведения об инвалидности.
4. Оценка суставного статуса (индекс DAS28, DAPSA, число болезненных / припухших суставов из 66/68).
5. Общая оценка выраженности боли, общая оценка здоровья больным, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ.
6. Лабораторные показатели: СОЭ по Вестергрену, С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), HLA-B27.
7. Инструментальные методы обследования.
8. Оценка качества жизни и психологического состояния пациента (опросники HAQ, DLQI, EQ-5D, WPAI, PsAID, FACIT).
9. Коморбидные (сопутствующие) заболевания.
10. Скрининг на туберкулез.

Создание регистра позволяет проследить динамику различных показателей (социальных, демографических, медицинских) и, что особенно важно, сопоставить варианты лечения и клинико-функциональные характеристики пациентов с ПсА, оценивать их работоспособность, ее ограничения (инвалидность) и социально-трудовой статус в динамике на фоне проводимого лечения.

Регистр может использоваться не только для осуществления «обратной связи» по отношению к стандартам лечения, но и в качестве важнейшего инструмента, позволяющего оперативно решать возникающие в ходе лечения проблемы и проводить динамическое наблюдение больных ПсА. Использование регистра позволяет:

- осуществлять оперативный мониторинг и контроль ведения пациентов;
- сократить время работы за счет повышения оперативности пересылки документов и получения данных специалистами, руководителями здравоохранения на всех уровнях — участниками процесса лечения и реабилитации больных;
- снизить трудозатраты на сбор и обработку данных, необходимых для планирования, организации, учета, мониторинга и контроля за системой диагностики и лечения пациентов с ПсА.

Описание Регистра. Первоначально в регистр вводится информация о каждом больном; вид окна программы представлен на рис. 1.

Внесение и редактирование информации о пациенте осуществляются на всех этапах наблюдения, при этом имеется возможность редактировать записи согласно обновленной информации (рис. 2).

У специалиста, осуществляющего внесение данных в регистр, есть возможность уточнить или скорректировать вносимую информацию с помощью блоков информации по каждому пункту э-ИРК (рис. 3).

В регистр внесены все учреждения ревматологического профиля, которые проявили интерес к участию в данном проекте. Специалисты-ревматологи осуществляют внесение данных об используемом комплексе лечебно-диагностических методов, позволяющих контролировать состояние пациентов на различных этапах наблюдения, в установленные сроки — 2 раза в год (рис. 4).

В процессе наблюдения за больными фиксируются все изменения их клинико-функционального состояния на каждом этапе терапии, что позволяет специалистам

контролировать процесс лечения и своевременно корректировать те или иные лечебные мероприятия.

Создание регистра позволяет оперативно формировать различные отчеты о его текущем статусе, состоянии пациентов, параметрах, связанных с качеством жизни и трудоспособностью, об особенностях и результатах фармакотерапии (рис. 5–7). Возможности программы позволяют оперативно выявлять факторы риска, проводить анализ динамики показателей на различных этапах лечения. Так, на рис. 5 представлены результаты анализа данных о распределении больных по полу и возрасту, на рис. 6 – по семейному положению и социальному статусу.

Использование возможностей регистра позволяет осуществлять анализ и оценку эффективности различных вариантов лечения пациентов с ПсА (см. рис. 7).

Опыт использования регистра продемонстрировал ряд преимуществ:

1. Единое информационное пространство в режиме онлайн.
2. Централизованное хранение данных.
3. Возможность проведения многомерного анализа. Осуществляется анализ данных, для которого могут быть выбраны различные группы показателей в любом разрезе. Пользователи регистра могут создавать многомерные аналитические отчеты без привлечения программистов.
4. Визуализация данных. На основе аналитических отчетов строятся графики и диаграммы, составляется картография регистра: на интерактивной карте отображаются показатели по лечебно-профилактическим учреждениям.
5. Возможность совершенствовать структуру и научно-методическое обеспечение регистра.
6. Контроль достоверности и своевременности внесения данных.

Возможности регистра

Использование разработанной системы учета и мониторинга пациентов с ПсА позволяет:

1. На основании данных регистра оценивать эффективность существующей системы диагностики и терапии ПсА в реальной практике.
2. Изучать распространенность коморбидных заболеваний и их влияние на эффективность терапии у данной категории больных.
3. Осуществлять сравнительную оценку стандартных и перспективных методов таргетной патогенетической терапии ПсА в реальной практике.

Код пациента	Фамилия (Пациент)	Имя (Пациент)	Отчество (Пациент)	Дата рождения	Регион
AGS01011970	A	G	S	01.01.1970	Свердловская обл
GHG01011972	G	H	G	01.01.1972	Свердловская обл
GIS01011963	G	I	S	01.01.1963	Свердловская обл
MNA01011962	M	N	A	01.01.1962	Свердловская обл
NEK01011958	N	E	K	01.01.1958	Свердловская обл
SBS01011967	S	B	S	01.01.1967	Свердловская обл
SEG01011956	S	E	G	01.01.1956	Свердловская обл
SVK01011962	S	V	K	01.01.1962	Свердловская обл
SVH01011958	S	V	H	01.01.1958	Свердловская обл
AAA26041992	A	A	A	28.04.1992	Новгородская обл
AAI20021995	A	A	I	20.02.1995	Самарская обл
AAC14111993	A	A	C	14.11.1993	Самарская обл
AA510031951	A	A	B	10.03.1951	Тульская обл

Рис. 1. Общий вид записей в регистре

Псориазический артрит
Тестов Тестович 01.01.1999
 Количество визитов: 1
 Ответственный: [Имя]

Общие сведения
 Лечащий врач и ЛПУ: [Имя]
 ЛПУ: [Имя]

Персональные данные
 Инфицирование: [Имя] Дата поступления: 01.01.2019
 Фамилия: Тестов Имя: Тест Отчество: Тестович
 Дата рождения: 01.01.1999 Пол: Мужской

Адрес и демография
 Личный адрес: [Имя]
 Визиты: [Имя]
 Адрес (Населенный пункт): [Имя]

Рис. 2. Возможность ввода и редактирования записей регистра на этапах наблюдения пациента

Рис. 3. Навигационная панель э-ИРК

О...	Дата визита (ос...	HLA B27	СОЭ по Ве...	СРБ, мг/л	DAS	Функциональный класс	Показатель PASI
☐	01.03.2019	Негативный	8,00	6,00	1,9	II – сохранены: самообслуж...	1,10
☐	18.09.2018	Негативный	12,00	12,00	2,2	II – сохранены: самообслуж...	1,20

Рис. 4. Внесение информации о клинко-инструментальных методах диагностики и мониторинга состояния больных в ходе динамического наблюдения

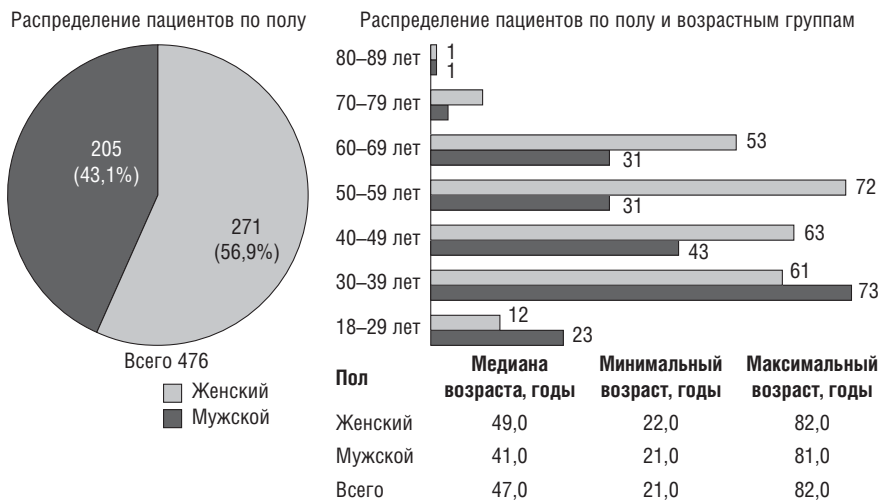


Рис. 5. Распределение больных по полу и возрасту

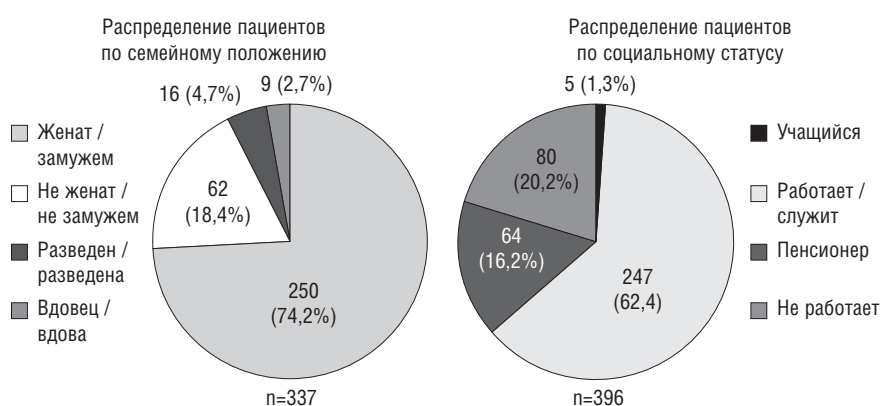


Рис. 6. Распределение больных ПсА по семейному положению и социальному статусу

4. Разработать стандартизированный подход к диагностике, методам оценки активности и эффективности лечения пациентов с ПсА в реальной практике.

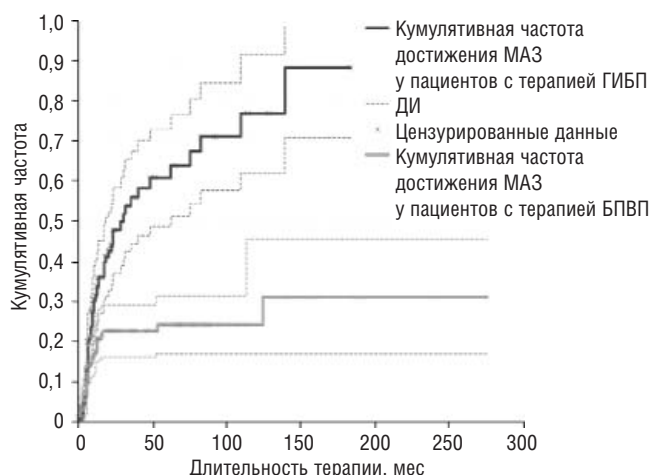


Рис. 7. Результаты сравнительного анализа кумулятивной частоты достижения МАЗ в зависимости от назначенной фармакотерапии. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ДИ – доверительный интервал, БПВП – базисные противовоспалительные препараты

5. Создать алгоритм ведения пациентов с ПсА на основании данных регистра.

Впервые в Российской Федерации проводится комплексный анализ демографических, функциональных и социально-экономических показателей пациентов с ПсА. Также изучается уровень работоспособности и нарушения повседневной деятельности больных ПсА по опроснику WPAI, при этом впервые осуществляется оценка функционального и психологического состояния пациентов с помощью опросников PsAID-12, FACIT (пациенты ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой).

Анализ информации, имеющейся в регистре, дает возможность осуществлять сравнительный анализ эффективности различных схем терапии ПсА, оценивая частоту достижения ремиссии и/или МАЗ в реальной практике. К настоящему времени показана взаимосвязь между активностью заболевания и нарушением трудоспособности [17, 18]. Систематизация и углубленный анализ данных позволяют уточнить ряд аспектов патогенеза ПсА методом так называемого «фармакологического зондирования», в ходе такого рода исследования проводится оценка эффективности и безопасности ГИБП, ингибирующих отдельные цитокины, и таргетных синтетических БПВП (тсБПВП),

блокирующих действие малых молекул иммунного ответа через воздействие на фосфодиэстеразу-4 и Янус-киназы [5, 11]. Проводится изучение динамики уровней биомаркеров воспаления и костной пролиферации на фоне терапии тсБПВП когорты пациентов, информация о которых занесена в регистр.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в экономически развитых странах для учета, обобщения и анализа информации о пациентах используются административные и клинические базы данных, которые функционируют на основании методик клинко-затратных групп, планирования ресурсов и принятия решений в сфере управления системой здравоохранения [13, 15]. Однако, как признают ряд авторов, процесс создания и внедрения в практику подобных информационных систем в российском здравоохранении осуществляется неудовлетворительными темпами [12, 14, 15]. Важную роль в повышении качества оказания медицинской помощи населению нашей страны, в том числе больным ПсА, в настоящее время играет оптимизация управления отраслью. При этом совершенствование организации и оптимизация управленческого процесса базируются на научно обоснованном внедрении систем информационного обеспечения и соответствующих новых технологий.

По нашему мнению, разработанный Общероссийский регистр пациентов с ПсА может способствовать повышению качества диагностики, мониторинга и лечения данной категории больных.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную от-

ветственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 13–16 июня 2018 г. (Амстердам).

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Disease burden and mortality estimates. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
2. Sebbag E, Felten R, Sazeg F, et al. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis*. 2019;0:1–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
4. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273–84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
5. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–9 [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
6. Hojgaard P, Ballegaard Ch, Cordtz R. Gender differences in biologic treatment outcomes – a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatology*. 2018;57:1651–60. doi: 10.1093/rheumatology/key140
7. Merola JF, Shrom D, Eaton J, et al. Patient perspective on the burden of skin and joint symptoms of psoriatic arthritis: results of a MultiNational patient survey. *Rheumatol Ther*. 2019 Jan. doi: 10.1007/s40744-018-0135-1
8. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1358–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202608
9. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:600–7. doi: 10.1002/acr.22185
10. Helliwell PS, Ruderman E. Natural history, prognosis, and Socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;4:581–91. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.0041
11. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1060–71. doi: 10.1002/art.39573
12. Калик АА. Проблемы современных медицинских информационных систем и возможные пути их решения. Евразийский научный журнал. 2017;(6):204–6 [Kalik AA. Problems of modern medical information systems and possible solutions. *Evrazijskii Nauchnyi Zhurnal*. 2017;(6):204–6 (In Russ.)].
13. Киреев ВС, Агамов НА. Сравнительный обзор медицинских информационных систем, представленных на российском рынке. Теория. Практика. Инновации. 2017;7(19):184–93 [Kireev VS, Agamov NA. Comparative review of medical information systems on the Russian market. *Teoriya. Praktika. Innovatsii*. 2017;7(19):184–93 (In Russ.)].
14. Абросимов АВ, Илюшина МА, Шеховцова ЖБ и др. Формализация процессов планирования и формирования функциональных требований к медицинским информационным системам. Информационные и телекоммуникационные технологии. 2015;27:10–21 [Abrosimov AV, Ilyushina MA, Shekhovtsova ZhB, et al. Formalization of planning processes and the formation of functional requirements for medical information systems. *Informatsionnye i Telekommunikatsionnye Tekhnologii*. 2015;27:10–21 (In Russ.)].
15. Белов АС, Колтакова ТВ. Характеристики современных медицинских информационных систем. Вестник Воронежского института высоких технологий. 2016;3(18):88–91 [Belov AS, Koltakova TV. Characteristics of modern medical information systems. *Vestnik Voronezhskogo Instituta Vysokikh Tekhnologii*. 2016;3(18):88–91 (In Russ.)].
16. Комарова ИЭ, Некрасов СА. Концептуальные особенности формирования европейских медицинских информационных систем (МИС). Национальная ассоциация ученых. 2015;3–3(8):70–3 [Komarova IE, Nekrasov SA. Conceptual features of the formation of European medical information systems (MIS). *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh*. 2015;3–3(8):70–3 (In Russ.)].
17. Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multi-centre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:157–62. doi: 10.1093/rheumatology/keu264
18. Korotaeva T, Loginova E, Koltakova A, et al. The work productivity and activity index specific health problem (WPAI-SHP) and its association with psoriatic arthritis (PSA) activity by disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) in routine care: data of the Russian Psoriatic Arthritis Registry (RU-PsART). *Ann Rheum Dis*. 2018;77 Suppl 2:1042–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1998

Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования

Никитинская О.А.¹, Торопцова Н.В.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 St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:

Оксана Анатольевна Никитинская;
nikitinskayaos@yandex.ru

Contact:

Oksana Nikitinskaya;
nikitinskayaos@yandex.ru

Поступила 27.02.19

Приверженность лечению больных остеопорозом (ОП) во всем мире достаточно низкая, и в течение года после назначения терапии от 50 до 75% больных прекращают принимать антиостеопоротические препараты.

Цель исследования — установить детерминанты, влияющие на приверженность пациентов терапии ОП.

Материал и методы. В исследование включено 150 женщин старше 50 лет (средний возраст — 68,8±9,4 года) с длительностью ОП ≥3 лет, пришедших на амбулаторный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Обследование состояло из анкетирования с помощью специально разработанного опросника. Приверженность лечению оценивалась на основании данных о продолжительности терапии ОП в течение 3 лет, предшествующих включению в исследование, а также подсчета индекса использования препарата.

Результаты и обсуждение. В течение 3 лет приверженными терапии ОП были 94 пациентки (63%), в том числе 78% лиц, получавших золедроновую кислоту, 75% — деносумаб, 60% — алендронат или ибандронат, 53% больных, у которых терапия антиостеопоротическими препаратами менялась. Наиболее частой причиной пропусков или прекращения лечения была плохая переносимость лекарственного средства (33%), а самостоятельной замены рекомендованных препаратов — их стоимость (75%). Возраст, образование, семейное положение, уровень дохода, длительность заболевания, продолжительность лечения, наличие переломов в анамнезе или перелома бедра у родителей, число сопутствующих заболеваний и общее количество принимаемых лекарств не влияли на приверженность лечению. Более приверженными терапии ОП были те пациенты, кому проводилось определение уровня витамина D в сыворотке крови (p=0,009), расчет 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX® (p=0,022), ежегодное денситометрическое обследование (p=0,0158) и чаще, чем ежегодно, — биохимические анализы крови (p=0,0043), а также посещавшие врача 3 раза и более за оцениваемый период (p=0,003). Среди пациенток, получавших парентеральные формы препаратов, было больше лиц, приверженных лечению ОП, чем среди тех, кто принимал лекарства в таблетках (p=0,036). Образовательные материалы, брошюры и лекции по ОП, наблюдение в специализированном центре не обеспечивали значимого повышения приверженности лечению (p>0,05).

Заключение. Определение уровня витамина D в сыворотке крови, расчет 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов (FRAX®), ежегодное мониторингирование терапии с использованием денситометрии и показателей биохимических анализов крови, регулярное посещение врача, наблюдающего пациента по поводу ОП, а также упрощение режима дозирования и применение парентеральных форм используемых препаратов для лечения ОП позитивно влияли на приверженность пациентов терапии ОП.

Ключевые слова: остеопороз; лечение остеопороза; приверженность лечению; факторы, влияющие на приверженность лечению.

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):415-420.

OSTEOPOROSIS TREATMENT ADHERENCE: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Nikitinskaya O.A.¹, Toroptsova N.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Treatment adherence in patients with osteoporosis (OP) is rather low throughout the world, and 50 to 75% of patients stop taking anti-osteoporotic drugs within a year after therapy prescription.

Objective: to establish determinants that affect patient adherence to OP therapy.

Subjects and methods. The investigation enrolled 150 women older than 50 years (mean age, 68.8±9.4 years) with OP duration of ≥3 years who had made an outpatient visit to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Their examination consisted of a survey using a specially designed questionnaire. Treatment adherence was evaluated, by using the data on the duration of treatment for OP within 3 years prior to the study inclusion, as well as by calculating the drug use index.

Results and discussion. During 3 years, 94 (63%) female patients were adherent to OP treatment, including those who took zoledronic acid (78%), denosumab (75%), and alendronate or ibandronate (60%); therapy with anti-osteoporotic drugs was changed in 53% of patients. The most common reason for missing or discontinuing treatment was poor drug tolerance (33%); and that for self-replacement of recommended drugs was their cost (75%). Age, education, marital status, income, duration of disease and length of treatment, a familial history of fractures or a hip fracture, the number of concomitant diseases, and the total number of drugs taken did not affect medication adherence. Patients who were more adherent to OP treatment were those who underwent determination of serum vitamin D levels (p=0.009), calculation of a 10-year absolute osteoporotic fracture risk according to the FRAX® algorithm (p=0.022), an annual bone densitometry examination (p=0.0158) and, more often than annually, biochemical blood tests (p=0.0043), as well as those who had visited their physician 3 times or more during the estimated period (p=0.003). There were more people adherent to OP treatment among the patients receiving the parenteral formulations of drugs than among those who took drugs as tablets (p=0.036). Educational materials, brochures, and lectures on OP and a follow-up in a specialized center did not ensure that treatment adherence could be significantly increased (p>0.05).

Conclusion. Patient adherence to OP therapy is positively influenced by determination of serum vitamin D levels, calculation of a 10-year absolute osteoporotic fracture risk (FRAX®), annual therapeutic monitoring using bone densito-

metry and results of biochemical blood tests, regular visits to a physician who follows up the patient for OP, as well as simplification of a dosing regimen and administration of the parenteral formulations of drugs used to treat OP.

Keywords: osteoporosis; treatment of osteoporosis; treatment adherence; factors influencing treatment adherence.

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):415-420 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420

Эффективность терапии любого хронического заболевания зависит не только от того, насколько правильно был выбран препарат для его лечения, но и от того, как пациент соблюдает рекомендации по его приему. Остеопороз (ОП) относится к болезням, не имеющим определенных симптомов, изменение выраженности которых на фоне терапии может показать больному, что используемый им препарат оказывает положительное влияние на состояние его здоровья. Непонимание того, что назначенная терапия направлена в первую очередь на предупреждение возможных в будущем переломов, приводит к тому, что пациенты прерывают или прекращают лечение ОП, продолжительность которого должна быть не менее 3–5 лет, а в некоторых случаях — 10 лет и более.

Низкая приверженность терапии ОП является одной из проблем здравоохранения, так как несоблюдение пациентами рекомендаций по лечению этого заболевания не только способствует ухудшению состояния костной ткани и повышению риска низкоэнергетических переломов, но и неблагоприятно влияет на соотношение «стоимость—эффективность» терапии, увеличивая расходы со стороны государства и самого больного на лечение осложнений ОП [1–3].

В течение года после назначения терапии от 50 до 75% больных прекращают принимать антиостеопоротические препараты [4–6]. При этом даже в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) приверженными лечению ОП оставались от 37,3 до 67,0% пациентов [7]. В систематическом обзоре по применению бисфосфонатов (БФ), являющихся препаратами первого выбора для лечения ОП, было продемонстрировано, что доля больных, продолжавших терапию, к концу первого года колебалась от 24 до 78,0% и в большинстве случаев была в пределах от 42,5 до 54,8% [8]. Неудовлетворенность лечением, неблагоприятные реакции (НР) на фоне начатой терапии или боязнь возникновения возможных нежелательных проявлений, указанных в инструкции к препарату, — лишь незначительная часть факторов, которые могут повлиять на желание больного начать и продолжать лечение по поводу ОП.

В одном из последних систематических обзоров, обобщившем результаты опубликованных до 2018 г. одномоментных, наблюдательных, когортных и сфокусированных на отдельных группах пациентов исследований, а также РКИ, систематических обзоров и метаанализов, оценивалось влияние на приверженность терапии ОП 24 факторов и 139 субфакторов [7]. Авторы выделили факторы, негативное влияние которых на приверженность лечению выявлялось наиболее часто. Среди них оказались более старший возраст пациента, низкий уровень образования, низкая физическая активность и психические нарушения, курение, неправильные представления больного об ОП и отсутствие восприятия им пользы от лечения, более частый прием назначаемых препаратов, НР, а также высокая стоимость лекарственных средств и необходимость наблюдаться у врачей различ-

ных специальностей [7]. Но при этом только для такого фактора, как «НР на фоне лечения ОП», не было обнаружено статей, свидетельствующих об отсутствии негативного влияния его на приверженность, в то время как для всех остальных указанных выше причин низкой приверженности результаты проведенного поиска были противоречивы.

Цель исследования — установить детерминанты, определяющие приверженность пациентов терапии ОП.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одномоментное когортное исследование, в которое было включено 150 женщин старше 50 лет (средний возраст — 68,8±9,4 года) с длительностью ОП ≥3 лет, пришедших на амбулаторный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (табл. 1). Все лица, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие.

Опрос пациенток осуществлялся с помощью анкеты, содержащей следующие пункты: возраст, образование, среднемесячный доход, семейное положение, наличие в анамнезе низкоэнергетических переломов, случившихся в возрасте старше 40 лет, наличие перелома бедра у родителей, год установки диагноза ОП, на основании которого рассчитывалась длительность болезни, продолжительность лечения ОП, пропуск очередного приема и замена лекарственных препаратов, их причины, наличие сопутствующих заболеваний, количество любых препаратов, принимаемых пациентом, где и каким специалистом пациент наблюдается по поводу ОП, сколько раз в течение года больной посещал врача и делал биохимический анализ крови, определялся ли пациенту уровень витамина D в сыворотке крови, количество выполненных денситометрических обследований за последние 3 года, каким способом пациент повышал свои знания по проблеме ОП, а также

Таблица 1 Характеристика больных (n=150)

Признак	Значение
Возраст, годы, M±σ	68,8±9,4
Образование, n (%):	
среднее	31 (21)
высшее	119 (79)
Среднемесячный доход, n (%):	
до 20 тыс. рублей	79 (53)
свыше 20 тыс. рублей	71 (47)
Проживание, n (%):	
одна	52 (35)
с мужем	59 (39)
с детьми или родственниками	39 (26)
Переломы в анамнезе, n (%):	102 (68)
бедра	8 (8)
позвонок	54 (53)
множественные периферические переломы	12 (12)
Переломы бедра у родителей, n (%)	8 (5)
Продолжительность болезни, мес, M±σ	113±58

влияние определения 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов на решение проводить терапию по поводу ОП.

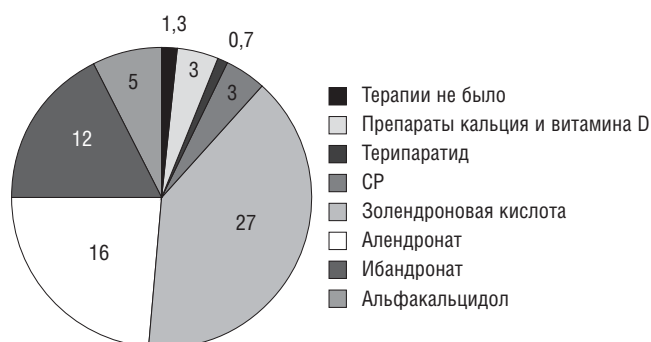
Приверженность лечению оценивалась на основании данных о продолжительности терапии ОП в течение 3 лет, предшествующих включению в исследование, а также подсчета индекса использования препарата. Приверженными были признаны лица, принимавшие рекомендованный антиостеопоротический препарат в течение 36 мес с индексом использования $\geq 80\%$, который рассчитывался делением количества приобретенного за свой счет или полученного бесплатно (при наличии социальных льгот) лекарства на количество дней года при ежедневном приеме, на число недель в году — при приеме 1 раз в неделю, на количество месяцев — при приеме 1 раз в месяц. Женщины, получавшие терапию парентерально, считались комплаентными, если в течение оцениваемого года они сделали одну инъекцию золедроновой кислоты, или четыре — ибандроната, или две — деносумаба.

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ для статистического анализа Statistica для Windows (версия 16.0) и IBM SPSS Statistics 19.0. Данные описательной статистики когорты в целом представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения, а сравниваемых групп — в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение двух несвязанных групп проводилось с помощью теста Манна–Уитни, критерия χ^2 по Пирсону и χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В течение 3 лет, предшествующих включению в исследование, в качестве основной терапии ОП 48 (32%) женщин получали золедроновую кислоту, 41 (27%) — алендронат, 24 (16%) — деносумаб, 18 (12%) — ибандронат, 8 (5%) — альфакальцидол, 4 (3%) — стронция ранелат (СР), 1 (0,7%) — терипаратид, 4 (3%) — препараты кальция и витамина D (см. рисунок). У 35 (23%) пациенток в течение 3 лет по рекомендации врача один патогенетический препарат заменялся на другой.

Приверженными терапии ОП были 94 пациентки (63%), в том числе 78% лиц, получавших золедроновую кислоту, 75% — деносумаб, 60% — алендронат или ибандронат, 53% — менявших терапию ОП в течение 3 лет. Женщины, получавшие парентеральные формы препара-



Терапия ОП в течение 3 лет, предшествующих анкетированию, у больных, включенных в исследование, %

тов с режимом дозирования 1 или 2 раза в год, были более привержены лечению, чем те, кто принимал еженедельно или ежемесячно лекарства в таблетках ($p=0,036$). Наиболее частой причиной пропусков или прекращения лечения пациентами была плохая переносимость (33%), а самостоятельной замены рекомендованных препаратов — их стоимость (75%).

Возраст, образование, семейное положение, уровень дохода, длительность заболевания, продолжительность лечения, наличие переломов в анамнезе или переломов бедра у родителей, количество сопутствующих заболеваний и общее число принимаемых лекарств не влияли на приверженность лечению (табл. 2).

Более приверженными терапии ОП были те пациенты, кому проводилось определение уровня витамина D в сыворотке крови ($p=0,009$), расчет 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX® ($p=0,022$), ежегодное денситометрическое обследование ($p=0,0158$), биохимический анализ крови не реже 1 раза в год ($p=0,0043$). Кроме того, оказалось, что более частые визиты больного к врачу также способствовали повышению приверженности лечению ($p=0,003$). Образовательные материалы, брошюры и лекции по ОП, наблюдение в специализированном центре, не оказывали значимого влияния на приверженность лечению ($p > 0,05$; см. табл. 2).

Определение уровня витамина D у больного с ОП повышало его шанс быть приверженным лечению в 3,84 раза [отношение шансов (ОШ) 3,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,91–7,72; $p=0,0001$], а оценка риска перелома по алгоритму FRAX® — в 3,9 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,4–10,9; $p=0,006$).

Построение ROC-кривых позволило выявить точки отсечения для количественных показателей проведенных денситометрических обследований, анализов крови и посещений больным врача. Для всех перечисленных факторов, позитивно влияющих на приверженность терапии ОП, точки отсечения пришлись на 2,5, поэтому в дальнейшем приверженность лечению оценивалась у пациентов, выполнивших в течение 3 лет одну или две денситометрии, по сравнению с теми, кто сделал три и более денситометрических обследований. Таким же образом было оценено влияние на приверженность кратности анализов крови и визитов к врачу. Пациентки, которым денситометрическое обследование в течение последних 3 лет проводилось ежегодно или чаще, были в 6,1 раза (ОШ 6,1; 95% ДИ 2,7–13,6; $p < 0,001$) более привержены лечению ОП, чем те, кто не проходил его вообще или сделал один-два раза. Если в течение 3 лет женщина с ОП контролировала анализ крови по поводу ОП 3 раза и более, то ее приверженность увеличивалась в 29,7 раза (ОШ 29,7; 95% ДИ 8,2–106,9; $p < 0,001$). Больные, посещавшие врача ежегодно или чаще, также были более привержены лечению, чем те, кто не наблюдался или совершил один-два визита к терапевтам или другим специалистам, у которых они наблюдались в связи с ОП (ОШ 6,2; 95% ДИ 2,8–13,6; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Наше исследование показало, что только 63% больных продолжали назначенную им терапию в течение 3 лет. Это достаточно высокий показатель, так как в ранее опубликованных исследованиях больных ОП, лечившихся в те-

чение указанного периода, было значительно меньше. По данным национального регистра Швеции, через 3 года от начала лечения БФ терапию продолжали только 25% пациентов, страдавших ОП [9]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США, было установлено, что лишь 30% женщин с ОП в возрасте 55 лет и старше были привержены терапии >2 лет [10]. Аналогичные результаты были представлены также в проведенном в США проспективном наблюдательном исследовании POSSIBLE US™ [11]. Было показано, что лечение различными антиостеопоротическими препаратами в течение 36 мес в обычной клинической практике продолжали 36,8% (95% ДИ 34,7–38,9%) женщин с постменопаузальным ОП [11]. Более высокие показатели приверженности терапии были преимущественно продемонстрированы в РКИ – в некоторых из них длительно терапию принимали до 67% больных ОП [7].

Факторы, влияющие на комплаентность, настойчивость и приверженность терапии ОП, условно можно разделить на несколько групп: 1) демографические и социальные; 2) связанные с общим состоянием больного; 3) связанные с самим ОП и его терапией; 4) обусловленные системой оказания помощи больному ОП [7]. Разработанная нами анкета включала вопросы, которые касались практически всех аспектов, связанных с приверженностью лечению ОП, однако мы не увидели значимого влияния многих факторов, которые наиболее часто отмечались в других работах.

В нашем исследовании пациентки, продолжавшие лечение в течение оцениваемого периода, были сопоставимы по демографическим и социальным факторам с теми, кто досрочно прекратил терапию. Обе группы не различались по возрасту, уровню образования, семейному положению и уровню дохода. Ранее в одних исследованиях было показано, что лица более старшего возраста хуже соблюдают рекомендации врачей по лечению ОП [12, 13], в других – что, наоборот, более молодой возраст пациентов, особенно до 60 лет, был связан с ухудшением настойчивости в продолжении терапии [14–17]. В остальных, как и в нашей работе, связи между возрастом и приверженностью обнаружено не было [18]. F. Lekkerkerker и соавт. [13] даже предположили, что есть возрастной интервал, в котором приверженность лечению у пациентов наиболее оптимальна, но указали, что нужны дополнительные исследования, которые бы это подтвердили.

Низкий уровень образования – один из тех факторов, негативное влияние которых на настойчивость и приверженность лечению ОП было показано во многих работах [19–23].

Но надо отметить, что методы оценки уровня образования в каждом из проведенных исследований были выбраны в соответствии со средним уровнем образования и экономического состояния той страны, где они выполнялись, и затрагивали различные социальные группы населения, что оказало значимое влияние на полученные результаты. Можно предположить, что менее образованным пациентам труднее оценить бремя заболевания и необходимость его длительного лечения для профилактики осложнений, которые могут возникнуть в будущем, поэтому они прерывают лечение или прекращают его досрочно. В нашем исследовании среди больных, не приверженных терапии ОП, лиц со средним образованием было в 2,5 раза меньше, чем среди тех, кто принимал лекарства в соответствии с рекомендациями врачей, но это не повлияло на показатели приверженности.

Плохое состояние здоровья больного, наличие сопутствующих заболеваний и прием большого количества лекарственных препаратов, как показано в ряде исследований, способствуют снижению приверженности пациентов лечению ОП [15, 16, 24]. Пациенты с высокой коморбидностью приоритетными считают те заболевания, которые клинически значимо влияют на состояние их здоровья, а не ОП, особенно когда он протекает бессимптомно.

Таблица 2 Факторы, влияющие на приверженность пациентов лечению ОП

Показатель	Приверженные (n=94)	Не приверженные (n=56)	p
Возраст, годы, M±σ	68,7±9,4	68,8±9,4	0,98
Образование, n (%):			
среднее	25 (27)	6 (11)	0,15
высшее	69 (73)	50 (89)	
Семейное положение, n (%):			
одна	36 (38)	16 (29)	0,69
с мужем	35 (37)	24 (43)	
с родственниками	23 (25)	16 (28)	
Уровень дохода в месяц, n (%):			
<20 тыс. рублей	51 (54)	28 (50)	0,66
>20 тыс. рублей	43 (46)	28 (50)	
Продолжительность болезни, годы, M±σ	113,6±61,6	113,1±55,9	0,97
Продолжительность лечения, мес, M±σ	89,1±57,1	84,9±55,4	0,75
Переломы в анамнезе, n (%)	70 (74)	32 (57)	0,12
Переломы бедра у родителей, n (%)	5 (5)	3 (5)	0,9
Льготное обеспечение, n (%)	26 (28)	11 (20)	0,6
Количество сопутствующих заболеваний, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,27
Индекс коморбидности Чарлсона, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,36
Количество таблеток в день, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 7]	6 [4; 10]	0,17
Наблюдение в специализированном центре, n (%)	33 (35)	17 (28)	0,18
Количество посещения врача, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [3; 6]	2 [1; 3]	0,003
Количество анализов крови, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [3; 6]	3 [1; 6]	0,0043
Количество денситометрий, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [3; 3]	3 [1; 3]	0,0158
Определение уровня витамина D, n (%)	64 (68)	20 (36)	0,0009
Определение риска перелома (FRAX), n (%)	26 (28)	5 (9)	0,022
Материалы (брошюры и листовки) по ОП, n (%)	70 (74)	38 (68)	0,7
Посещение лекции или школ по ОП, n (%)	10 (11)	2 (4)	0,29

Но в нашем исследовании эти факторы не оказали достоверного влияния на приверженность лечению, несмотря на то что в среднем пациентки, прекратившие лечение, принимали большее количество препаратов по поводу других заболеваний.

Считается, что наличие предшествующих переломов и семейный анамнез ОП связаны с более высокой приверженностью лечению пациентов, так как они лучше осведомлены о своей болезни и важности продолжения терапии [13, 15, 18]. Однако в данной работе эти факторы значимо не повлияли на желание больных продолжать лечение, так же как и длительность заболевания и продолжительность лечения ОП в целом, которые, как было показано нами ранее в другом популяционном когортном исследовании, ухудшают приверженность терапии [25]. Отсутствие влияния длительности терапии ОП на приверженность было показано еще в одном исследовании, в котором в течение 2 лет приверженными терапии ОП оставались 78,4% пациентов, но общая длительность лечения составила в среднем 46 мес [26], в то время как в нашем исследовании она достигала почти 90 мес.

Большинство исследований указывают на то, что упрощение режима дозирования лекарственного средства для лечения ОП повышает приверженность пациентов [7, 27], при этом она была выше среди тех пациентов, кто получал парентеральные препараты один-два раза в год или таблетки ежемесячно, по сравнению с теми, кто применял ежедневные лекарственные формы [7, 14, 18, 27]. В нашем исследовании в течение 3 лет терапию золедроновой кислотой 1 раз в год или деносунабом 2 раза в год продолжали 78 и 75% пациенток соответственно, в то время как пероральными БФ — только 60% больных.

Одной из основных причин прекращения терапии ОП, как и при других хронических заболеваниях, является плохая переносимость лекарственных препаратов [7, 10, 11, 13, 14, 25, 26]. Так, в работе E.M. Clark и соавт. [26] НР на фоне терапии в 53,9% случаев приводили к тому, что пациенты прекращали или прерывали лечение ОП. В нашем исследовании НР стали причиной пропусков в приеме лекарств или отмены лечения у каждой третьей женщины.

Неожиданными оказались наши результаты, касающиеся влияния на приверженность лечению факторов, связанных с оказанием помощи больным ОП. Наблюдение в специализированном научном центре или центре ОП не влияло на приверженность пациентов лечению ОП, а вот сам факт наблюдения за пациентом и мониторинг терапии с регулярным проведением лабораторных анализов, определением уровня витамина D, ежегодным денситометрическим обследованием значимо повышали шанс пациента быть приверженным терапии. По данным литературы, приверженность лечению выше, если пациенты на-

блюдаются в специализированных центрах [28], а мониторинг терапии не представляется эффективным способом влияния на комплаентность и настойчивость больных в проведении терапии ОП [27], даже когда используются специальные программы поддержки [29]. Поэтому возникает закономерный вопрос о том, как интерпретировать полученные нами данные. Регулярные визиты пациентов к врачу и выполнение дополнительных процедур, с одной стороны, свидетельствуют о том, что больные хорошо осведомлены о своей болезни и понимают важность лечения ОП, поэтому сами инициируют посещения доктора или строго следуют тем рекомендациям, которые они получили ранее. С другой стороны, чем чаще больной общается с врачом и получает дополнительную информацию путем лабораторных и инструментальных исследований о состоянии своего здоровья, тем больше вероятность того, что он «видит» результат лечения и может предупреждать возможные НР. Оба высказанных предположения прежде всего касаются уровня знаний больных о заболевании, и тот факт, что все пациенты, участвовавшие в исследовании, пришли на прием к специалисту в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, это подтверждает. Тогда не ясно, почему мы не увидели какой-либо связи приверженности с такими способами повышения знаний пациентов по проблеме, как брошюры и лекции. Возможно, уровень знаний о заболевании не влияет на приверженность, а «заинтересованность» врача состоянием здоровья пациента, проявляющаяся в назначении обследований и контрольных визитов, способствует ее повышению. Надеемся, что результаты других исследований позволят получить ответы на эти вопросы.

Таким образом, определение уровня витамина D в сыворотке крови, расчет 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов по калькулятору FRAX®, ежегодное мониторирование терапии с использованием денситометрии и показателей биохимических анализов крови, регулярное посещение врача, наблюдающего пациента по поводу ОП, а также упрощение режима дозирования и применение парентеральных форм препаратов для лечения ОП позитивно влияли на приверженность пациентов терапии ОП.

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

- Olsen KR, Hansen C, Abrahamsen B. Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs — an analysis using national health databases. *Osteoporos Int.* 2013 Oct;24(10):2639–47. doi: 10.1007/s00198-013-2365-y
- Liu J, Guo H, Rai P, et al. Medication persistence and risk of fracture among female Medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018;29:2409–17. doi: 10.1007/s00198-018-4630-6
- Hadjji P, Claus V, Ziller V, et al. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2012;23:223–31. doi: 10.1007/s00198-011-1535-z
- Rabenda V, Mertens R, Fabri V, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):811–8. doi: 10.1007/s00198-007-0506-x

5. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006 Jun;38(6):922-8. doi: 10.1016/j.bone.2005.10.022
6. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006 Aug;81(8):1013-22. doi: 10.4065/81.8.1013
7. Yeam CT, Chia S, Tan HCC, et al. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2018;29:2623-37. doi: 10.1007/s00198-018-4759-3
8. Cramer JA, Silverman SL, Gold DT. Methodological considerations in using claims databases to evaluate persistence with bisphosphonates for osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2007 Oct;23(10):2369-77. doi: 10.1185/030079907X226311
9. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporosis Int*. 2012 Feb;23(2):433-43. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6
10. Balasubramanian A, Brookhart MA, Goli V, Critchlow CW. Discontinuation and reinitiation patterns of osteoporosis treatment among commercially insured postmenopausal women. *Int J Gen Med*. 2013;6:839-48. doi: 10.2147/ijgm.s36944
11. Wade SW, Satram-Hoang S, Stolshek BS. Long-term persistence and switching patterns among women using osteoporosis therapies: 24- and 36-month results from POSSIBLE US™. *Osteoporosis Int*. 2014 Sep;25(9):2279-90. doi: 10.1007/s00198-014-2762-x
12. 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. *Osteoporosis Int*. 2015;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4
13. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporosis Int*. 2007;18:1311-7. doi: 10.1007/s00198-007-0410-4
14. Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, et al. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporosis Int*. 2016;27:2967-78. doi: 10.1007/s00198-016-3623-6
15. Dugard MN, Jones TJ, Davie MW. Uptake of treatment for osteoporosis and compliance after bone density measurement in the community. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64:518-22. doi: 10.1136/jech.2008.084558
16. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28:437-43. doi: 10.1592/phco.28.4.437
17. Van Boven JF, de Boer PT, Postma MJ, Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients. *J Bone Miner Metab*. 2013;31:562-70. doi: 10.1007/s00774-013-0440-2
18. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, et al. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2015;26:2401-11. doi: 10.1007/s00198-015-3253-4
19. Hansen C, Pedersen BD, Konradsen H, Abrahamsen B. Anti-osteoporotic therapy in Denmark – predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporosis Int*. 2013;24(7):2079-7. doi: 10.1007/s00198-012-2221-5
20. Roh YH, Koh YD, Noh JH, et al. Effect of health literacy on adherence to osteoporosis treatment among patients with distal radius fracture. *Arch Osteoporosis*. 2017;12(1):42. doi: 10.1007/s11657-017-0337-0
21. Richards JS, Cannon GW, Hayden CL, et al. Adherence with bisphosphonate therapy in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(12):1864-70. doi: 10.1002/acr.21777
22. Devold HM, Furu K, Skurtveit S, et al. Influence of socioeconomic factors on the adherence of alendronate treatment in incident users in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(3):297-304. doi: 10.1002/pds.2344
23. Wu X, Wei D, Sun B, Wu XN. Poor medication adherence to bisphosphonates and high self-perception of aging in elderly female patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2016;27(10):3083-90. doi: 10.1007/s00198-016-3763-8
24. Wade SW, Curtis JR, Yu J, et al. Medication adherence and fracture risk among patients on bisphosphonate therapy in a large United States health plan. *Bone*. 2012;50:870-5. doi: 10.1016/j.bone.2011.12.021
25. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ и др. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы приверженности терапии. Остеопороз и остеопатии. 2015;18(1):23-7 [Nikitinskaya OA, Toropцова NV, Feklistov AYU, et al. Treatment of patients with osteoporosis in actual clinical practice: issues of adherence to therapy. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2015;18(1):23-7 (In Russ.)].
26. Clark EM, Gould VC, Tobias JH, Horne R. Natural history, reasons for, and impact of low/non-adherence to medications for osteoporosis in a cohort of community-dwelling older women already established on medication: a 2-year follow-up study. *Osteoporosis Int*. 2016;27(2):579-90. doi: 10.1007/s00198-015-3271-2
27. Hilgsmann M, Salas M, Hughes DA, et al. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporosis Int*. 2013;24(12):2907-18. doi: 10.1007/s00198-013-2364-z
28. Curtis JR, Yun H, Matthews R, et al. Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1054-60. doi: 10.1002/acr.21638
29. Bianchi ML, Duca P, Vai S, et al. Improving adherence to and persistence with oral therapy of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2015;26(5):1629-38. doi: 10.1007/s00198-015-3038-9

Влияние терапии на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой (по данным регистра РЕНЕССАНС)

Воробьева Л.Д.¹, Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Койлубаева Г. М.², Глухова С.И.¹

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

²Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan

Контакты:
Любовь Дмитриевна Воробьева;
evagolland@gmail.com

Contact:
Lyubov Vorobyeva;
evagolland@gmail.com

Поступила 27.05.19

Цель исследования — оценка изменения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) на фоне проводимой терапии.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов с достоверной СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. У 68 из них проводилась стандартная терапия, 60 получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Всем больным во время 1-го визита и через 12 мес проводилась оценка активности заболевания по индексу SLEDAI-2K и органных повреждений при помощи индекса повреждения SLICC (ИП). КЖСЗ оценивалась с помощью опросника LupusQoL, который пациенты заполняли самостоятельно.

Результаты и обсуждение. Во время 1-го визита в группе, получающей стандартную терапию, индекс активности составлял в среднем $8,0 \pm 7,3$, в группе ГИБП — $15,4 \pm 7,6$ ($p \leq 0,001$), ИП — $1,2 \pm 0,9$ и $1,8 \pm 1,8$ ($p = 0,008$) соответственно. КЖСЗ у пациентов, получающих ГИБП, было достоверно ниже по всем шкалам опросника, кроме шкалы, оценивающей зависимость от других людей, и шкалы «Эмоциональное здоровье». Через 12 мес, на момент 2-го визита, как в группе, получающей стандартную терапию, так и в группе ГИБП отмечается достоверное снижение активности. При оценке КЖСЗ в группе, находящейся на терапии ГИБП, через 12 мес отмечается достоверное улучшение по шкалам «Боль», «Планирование», «Интимные отношения», «Эмоциональное здоровье», «Образ тела» и «Усталость». В группе стандартной терапии статистически значимое улучшение наблюдалось по шкале «Зависимость от других людей». По всем остальным шкалам опросника также наблюдалась положительная динамика КЖСЗ, однако она не достигала статистической значимости.

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

Для ссылки: Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Влияние терапии на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой (по данным регистра РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):421-425.

IMPACT OF THERAPY ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (ACCORDING TO THE RENAISSANCE REGISTER) Vorobyeva L.D.¹, Aseeva E.A.¹, Solov'yev S.K.¹, Koilubaeva G.M.², Glukhova S.I.¹

Objective: to assess changes in health-related quality of life (HRQoL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) during performed therapy.

Subjects and methods. The investigation included 128 patients with reliable SLE who fulfilled the 2012 SLICC criteria. Sixty-eight patients received standard therapy; 60 used biological agents (BA). During the first visit and at 12 months, all the patients were assessed for disease activity using by SLEDAI-2K and for organ damage employing the SLICC damage index (DI). HRQoL was assessed by the LupusQoL questionnaire that was filled out by the patients independently.

Results and discussion. At Visit 1, the disease activity index averaged 8.0 ± 7.3 in the standard therapy group and 15.4 ± 7.6 in the BA group ($p \leq 0.001$); DI was 1.2 ± 0.9 and 1.8 ± 1.8 , respectively ($p = 0.008$). BA-treated patients had significantly lower HRQoL scores on all questionnaire scales, except «dependence on others» and «emotional health» ones. Both the standard therapy and BA groups showed significantly lower disease activity during Visit 2 at 12 months. HRQoL assessment revealed significant improvements in the scales «pain», «planning», «intimate relationships», «emotional health», «body image», and «fatigue» in the BA group. The standard therapy group had a statistically significant improvement in the scale «dependence on others». All the other scales of the questionnaire displayed a positive change in HRQoL; however, it did not reach statistical significance.

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

For reference: Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solov'yev SK, et al. Impact of therapy on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (according to the RENAISSANCE register). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):421-425 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-421-425

В последние годы изучение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), становится предметом клинического интереса и научных исследований, поскольку улучшение данного показателя у пациента является одной из важных задач лечения. Согласно одному из основополагающих принципов концепции «Лечение до достижения цели», терапия системной красной волчанки (СКВ) должна быть направлена на улучшение КЖСЗ у данной ка-

тегории пациентов [1]. Несмотря на доказанную эффективность стандартных методов терапии, глюкокортикоиды (ГК) и цитостатики негативно влияют на костно-мышечную систему, гомеостаз, сердечно-сосудистую систему, увеличивают риск возникновения тяжелых инфекций, а также обладают онко- и тератогенностью [2, 3]. С целью минимизации необратимых органных повреждений, применения более низких доз ГК, поддержания стабильного

течения заболевания и достижения ремиссии были разработаны и внедрены в клиническую практику два генно-инженерных биологических препарата (ГИБП): ритуксимаб (РТМ) и белимумаб (БЛМ) [4–10]. В настоящее время получены первые данные о существенном улучшении КЖСЗ у пациентов с СКВ, получающих ГИБП [11, 12]. Изменения показателей КЖСЗ у больных СКВ могут опережать динамику клинических и лабораторных признаков активности, в связи с чем КЖСЗ может быть дополнительным критерием оценки эффективности лечения как на ранних сроках болезни, так и при развитии обострения [13, 14].

Целью данного исследования является оценка изменения КЖСЗ у пациентов с СКВ на фоне проводимой терапии.

Материал и методы

В исследование включены 128 больных СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, последовательно госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подписавших информированное согласие на включение в исследование. Всем поступившим в клинику пациентам исходно и после 12 мес наблюдения проводили стандартное обследование, включавшее: общий и биохимический анализ крови; анализы мочи; иммунологическое обследование с определением антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК (а-ДНК), оценивалась текущая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K. Оценка необратимых повреждений различных органов проводилась при помощи индекса повреждения SLICC (ИП), КЖСЗ — с помощью опросника LupusQoL, который содержит 34 вопроса, объединенных в шкалы: «Физическое здоровье», «Эмоциональное здоровье», «Образ тела», «Боль», «Планирование», «Усталость», «Интимные отношения», «Зависимость от других людей». Ответы на вопросы смоделированы по пятибалльной шкале Лайкерта (0 — постоянно, 1 — почти всегда, 2 — достаточно часто, 3 — изредка, 4 — никогда). Всем пациентам в зависимости от активности заболевания, клинической и иммунологической картины назначалась стандартная терапия (ГК, гидроксихлорохин, цитостатики), без ГИБП или в сочетании с ГИБП (РТМ или БЛМ).

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

Распределение показателей оценивалось по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова — Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, медиана (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Для параметров распределения, которое отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовался критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных 128 пациентов (табл. 1) большинство были женщины (92,2%), средний возраст составлял $33,2 \pm 11,4$ года, длительность забо-

левание — $100,5 \pm 84,3$ мес, SLEDAI-2K — $11,2 \pm 8,5$. У 42,1% больных наблюдалась низкая, у 27,3% — умеренная, у 21,7% — высокая активность заболевания. У 59,4% пациентов имелись различные необратимые органические повреждения.

В зависимости от терапии, которая была назначена во время первой госпитализации, выделены две группы: 68 (63,1%) пациентов получали стандартную терапию без ГИБП и 60 (46,9%) — в сочетании с ГИБП. Все 128 больных принимали ГК *per os* (средняя доза составила $16,8 \pm 10,9$ мг/сут), гидроксихлорохин получали 58,5%, микофенолата мофетил — 19,5%, циклофосфан — 21,2%, азатиоприн — 10,9% (табл. 2). В группе ГИБП активность СКВ и число необратимых органических повреждений исходно были выше, чем в группе стандартной терапии. SLEDAI-2K — $15,4 \pm 7,6$ и $8,0 \pm 7,3$; $p \leq 0,001$ (рис. 1), ИП — $1,8 \pm 1,8$ и $1,2 \pm 0,9$; $p = 0,008$ соответственно. Поражение почек, центральной нервной системы, а также кожных покровов и слизистых оболочек в группе ГИБП встречалось чаще, чем в группе стандартной терапии (соответственно 56,6 и 42,4%, $p = 0,544$; 26,6 и 4,4%, $p = 0,005$; 60 и 39,3%, $p = 0,0097$; рис. 2)

Показатели иммунологической активности в группе, получающей ГИБП, были выше, чем в группе стандартной терапии. Так, уровень а-ДНК составлял в среднем $152,6 \pm 7,9$ и $103,9 \pm 94,8$ МЕ/мл ($p = 0,003$), СЗ — $0,7 \pm 0,3$ и $0,89 \pm 0,3$ г/л ($p = 0,007$), С4 — $0,13 \pm 0,12$ и $0,16 \pm 0,14$ г/л соответственно ($p < 0,001$). КЖСЗ в группе ГИБП было значимо ниже по всем шкалам опросника LupusQoL, кроме шкалы, оценивающей зависимость от других людей, и шкалы «Эмоциональное здоровье» (табл. 3).

Через 12 мес, на момент 2-го визита, в обеих группах отмечается достоверное снижение клинической и иммунологической активности заболевания. Так, в группе с ГИБП индекс активности SLEDAI-2K снизился с $14,8 \pm 8,4$ до $7,8 \pm 7,1$ ($p = 0,0001$), при этом у 40% пациентов зафиксирована низкая активность заболевания. Достоверно снизился уровень а-ДНК до $91,5 \pm 81$ МЕ/мл ($p = 0,0005$), повысилось

Таблица 1 Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=128)

Параметр	Показатели
Мужчины/женщины, n (%)	10 (7,8) / 118 (92,1)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$33,02 \pm 11,04$
Длительность заболевания, мес, $M \pm SD$	$100 \pm 84,3$
SLEDAI-2K, $M \pm SD$	$11,2 \pm 8,5$
ИП SLICC, $M \pm SD$	$1,3 \pm 1,6$ [0; 2]
ИП SLICC ≥ 1 , n (%)	76 (59,4)
ИП SLICC < 1 , n (%)	52 (40,6)

Таблица 2 Терапия на момент 1-го визита

Терапия	Группа стандартной терапии (n=68)			ГИБП (n=60)		
	n	%	средние дозы	n	%	средние дозы
ГК внутрь	68	100	$16,2 \pm 10,8$ мг/сут	60	100	$18,4 \pm 11,2$ мг/сут
Пульс-терапия ГК	32	47	$606 \pm 336,3$ мг	56	84,8	1202 ± 1687 мг
Циклофосфан	12	17	$167,7 \pm 411$ мг	16	24,2	$246,6 \pm 550$ мг
Микофенолата мофетил	13	19,1	—	13	19,6	—
Метотрексат	2	2,9	—	—	—	—
Азатиоприн	11	16,1	—	3	4,5	—
Гидроксихлорохин	51	75	—	24	36,3	—

содержание компонентов комплемента: С3 — до $0,89 \pm 0,2$ г/л ($p=0,003$), С4 — до $0,17 \pm 0,09$ г/л ($p=0,01$). Уменьшилась частота поражения кожных покровов и слизистых оболочек и поражения почек — с 56,6 до 33,3% ($p=0,005$), а также поражения суставов — с 46,6 до 23,3% ($p=0,003$; табл. 4).

В группе стандартной терапии также достоверно снизился индекс активности заболевания с $8,1 \pm 7,3$ до $6,1 \pm 6,8$ ($p=0,02$), увеличилась частота выявления низкой активности с 35,2 до 45,1% ($p=0,115$) и значительно уменьшилось число больных с высокой активностью заболевания — с 26,4 до 13,2% ($p=0,02$). Динамика показателей иммунологической активности имела тенденцию к улучшению, но ее изменение не было статистически значимым. Также несколько уменьшилась частота поражения суставов, кожи и слизистых оболочек. Отмечено незначимое увеличение частоты поражения почек с 35,7 до 41,1% ($p=0,25$; табл. 5). ИП SLICC в группе ГИБП возрос с $1,8 \pm 1,8$ до $2,1 \pm 2,1$, а в группе стандартной терапии — с $0,9 \pm 1,2$ до $1,5 \pm 1,2$.

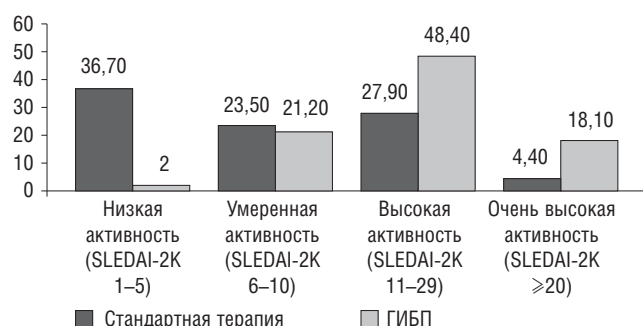


Рис. 1. Активность СКВ по SLEDAI-2K на момент 1-го визита, %

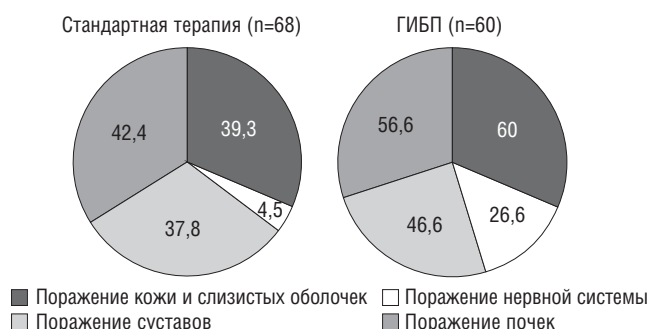


Рис. 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов в группах стандартной терапии и ГИБП. Суммы процентных значений на диаграммах превышают 100%, так как у одного пациента могут быть затронуты одновременно несколько органов и систем, %

Таблица 3 КЖСЗ у пациентов с СКВ на момент 1-го визита, $M \pm SD$

Шкала	ГИБП (n=60)	Стандартная терапия (n=68)	p
Физическое здоровье	$57,5 \pm 26,6$	$68 \pm 21,4$	0,02
Боль	$60,2 \pm 27,6$	$72,3 \pm 22,4$	0,01
Планирование	$52,7 \pm 30,3$	$66,5 \pm 26,9$	0,007
Интимные отношения	$54,6 \pm 38,5$	$75,3 \pm 29,5$	0,009
Зависимость от других людей	$49,7 \pm 28,3$	$55 \pm 27,6$	0,3
Эмоциональное здоровье	$59,4 \pm 22$	$65,4 \pm 22,5$	0,09
Образ тела	$53,3 \pm 30,9$	$65 \pm 26,1$	0,04
Усталость	$54,7 \pm 25,7$	$63,1 \pm 23,9$	0,04

На фоне лечения ГИБП отмечается значимое улучшение КЖСЗ (табл. 6) по шкалам: «Боль» ($p=0,002$), «Планирование» ($p=0,002$), «Интимные отношения» ($p=0,01$), «Эмоциональное здоровье» ($p=0,01$), «Образ тела» ($p=0,003$), «Усталость» ($p=0,002$). В группе стандартной терапии статистически значимое улучшение наблюдалось по шкале «Зависимость от других людей» ($p=0,02$), по всем остальным шкалам опросника LupusQoL также отмечалась положительная динамика, однако она не достигала статистической значимости (табл. 7).

Через 12 мес в группе ГИБП по шкалам «Физическое здоровье» и «Зависимость от других людей» показатели были ниже, чем в группе стандартной терапии: $61,3 \pm 27,4$ и $71,6 \pm 19,1$ ($p=0,04$), $51,1 \pm 31,1$ и $62,8 \pm 27,3$ ($p=0,03$) соответственно. Однако стоит отметить тенденцию к уравниванию этих параметров.

Обсуждение

В настоящем исследовании при оценке эффективности терапии у пациентов с СКВ наряду с изменением активности болезни и числа органических повреждений учитывалась и динамика КЖСЗ. В доступной литературе исследований, посвященных использованию КЖСЗ для оценки эффективности терапии, немного, а результаты определения чувствительности различных опросников противоречивы [15–21]. В нашей работе продемонстрирована четкая взаимосвязь между терапией ГИБП и значительным улучшением КЖСЗ практически по всем шкалам, кроме шкал «Физическое здоровье» и «Образ тела». В то же время J.T. Merrill и соавт. [22] при сравнении эффективности РТМ и плацебо у больных СКВ наблюдали сопоставимые показатели КЖСЗ в обеих группах ($p=0,1277$), как в начале исследования, так и через 52 нед. При исследовании эффективности другого ГИБП — БЛМ — V. Strand и соавт. [23] показали, что к 24-й неделе лечения существенно улучшились показатели, отражающие физическое здоровье пациентов, а к 52-й неделе отмечено значимое улучшение физического и эмоционального здоровья по сравнению с плацебо ($p<0,05$). Различия ГИБП по влиянию на КЖСЗ наблюдали I. Parodis и соавт. [24]. У пациентов, получавших БЛМ, через 3 мес зафиксировано значительное повышение КЖСЗ по шкале «Боль» ($p=0,012$), которое сохранялось до 6-го месяца терапии ($p=0,032$); через 24 мес достигнуто улучшение КЖСЗ по шкалам «Общее состояние здоровья» ($p=0,0002$) и «Жизнеспособность» ($p=0,01$). Через 12 мес наблюдалась положительная динамика по шкале «Физический компонент здоровья» ($p=0,023$) и по шкале «Ментальный компонент здоровья» ($p=0,048$). У пациентов, получавших РТМ, через 3 мес отмечено значительное улучшение по шкале «Ментальный компонент здоровья» ($p=0,031$), которое сохранялось на 6-м месяце терапии ($p=0,007$). При этом на фоне лечения РТМ лучшая динамика наблюдалась по шкалам, характеризующим психический, а при использовании БЛМ — физический компонент здоровья, что может быть связано с различным течением заболевания. Так, у пациентов, которые получали БЛМ, чаще наблюдалось поражение суставов (41,2%), по сравнению с группой РТМ (17,1%), в связи с чем на фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение суставных изменений и, соответственно, улучшалось физическое здоровье. В группе РТМ чаще встречался активный люпус-нефрит (57,1%) и психический компонент здоровья исходно был хуже, чем в группе БЛМ. В нашем исследовании в группе ГИБП наблюдались изначально высокая активность заболевания, высокая частота поражения кожных покровов и слизистых оболочек, люпус-

Таблица 4 Динамика проявлений СКВ в группе пациентов, получающих ГИБП (n=60)

Параметр	Исходно	Через 12 мес	p
SLEDAI-2K, M±SD	14,8±8,4	7,8±7,1	0,0001
SLEDAI-2K 0, n (%)	5 (8,3)	5 (8,3)	0,5
SLEDAI-2K 1–5, n (%)	3 (5)	24 (40)	<0,0001
SLEDAI-2K 6–10, n (%)	11 (18,3)	16 (26,6)	0,138
SLEDAI-2K 11–19, n (%)	29 (48,3)	10 (16,6)	0,0001
SLEDAI-2K ≥20, n (%)	12 (20)	5 (8,3)	0,033
ИП SLICC, M±SD	1,8±1,8	2,1±2,1	0,1
<i>Иммунологическая характеристика</i>			
а-ДНК, МЕ/мл, M±SD	152,6±7,9	91,5±81	0,0005
С3, г/л, M±SD	0,7±0,3	0,89±0,2	0,003
С4, г/л, M±SD	0,13±0,12	0,17±0,09	0,01
Снижение и С3, и С4, n (%)	24 (40)	9 (15)	0,001
<i>Клиническая картина</i>			
Поражение кожи и слизистых оболочек, n (%)	34 (56,6)	20 (33,3)	0,005
Поражение ЦНС, n (%)	16 (26,6)	9 (15)	0,05
Поражение суставов, n (%)	28 (46,6)	14 (23,3)	0,003
Поражение почек, n (%)	34 (56,6)	20 (33,3)	0,005

нефрита, поражения нервной системы, общее состояние больных было гораздо тяжелее, чем у тех, кому назначалась стандартная терапия. Однако КЖСЗ улучшилось практически по всем шкалам опросника. Возможно, это связано с тем, что мы использовали специфический опросник LupusQoL, который является более чувствительным к изменениям КЖСЗ у пациентов с СКВ, в отличие от представленных выше исследований, где для оценки КЖСЗ использовался только общий опросник. У наших пациентов на фоне стандартной терапии, хотя и прослеживается положительная динамика показателей КЖСЗ, значимое улучшение отмечалось только по шкале «Зависимость от других людей». В исследовании С. Elera-Fitzcarrald и соавт. [25] одним из факторов, снижающих КЖСЗ, являлась иммуносупрессивная терапия, которая отрицательно влияла на шкалы: «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование», «Образ тела», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье». При этом сами авторы считают, что влияние данной терапии на КЖСЗ нельзя однозначно расценивать как негативное. Ее эффект определяется, с одной стороны, воздействием на активность заболевания, а с другой — риском неблагоприятных реакций (инфекция, злокачественные новообразования и т. д.). Оценка влияния стандартной иммуносупрессивной терапии на КЖСЗ боль-

Таблица 5 Динамика проявлений СКВ на фоне стандартной терапии (n=68)

Параметр	Исходно	Через 12 мес	p
SLEDAI-2K, M±SD	8,1±7,3	6,1±6,8	0,02
SLEDAI-2K 0, n (%)	7 (10,2)	6 (8,8)	0,39
SLEDAI-2K 1–5, n (%)	24 (35,2)	31 (45,1)	0,115
SLEDAI-2K 6–10, n (%)	16 (23,5)	19 (27,9)	0,27
SLEDAI-2K 11–19, n (%)	18 (26,4)	9 (13,2)	0,02
SLEDAI-2K ≥20, n (%)	3 (4,4)	3 (4,4)	0,5
ИП SLICC, M±SD	0,9±1,2	1,5±1,2	0,0001
<i>Иммунологическая характеристика</i>			
а-ДНК, МЕ/мл, M±SD	103,9±94,8	93,9±70,7	0,2
С3, г/л, M±SD	0,89±0,3	0,9±0,2	0,3
С4, г/л, M±SD	0,16±0,14	0,2±0,1	0,002
Снижение и С3, и С4, n (%)	17 (25)	12 (17,6)	0,14
<i>Клиническая картина</i>			
Поражение кожи и слизистых оболочек, n (%)	26 (38,2)	20 (29,1)	0,13
Поражение ЦНС, n (%)	3 (4,4)	4 (5,8)	0,35
Поражение суставов, n (%)	26 (38,2)	18 (26,4)	0,07
Поражение почек, n (%)	25 (35,7)	28 (41,1)	0,25

ных СКВ проводилась также К. Tse и соавт. [26], которые сообщают, что у пациентов, принимающих микофенолата мофетил, КЖСЗ, которое оценивалось по опроснику SF-36, было значительно выше, чем при использовании циклофосфана. В ряде других исследований получены противоречивые данные о влиянии циклофосфана на КЖСЗ у пациентов с СКВ; авторы отмечают как отсутствие какого-либо влияния терапии на исследуемые показатели, так и их разнонаправленную динамику [27–30].

Заключение

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что опросник LupusQoL является весьма чувствительным к изменениям состояния пациента с СКВ, что позволяет использовать его для оценки эффективности проводимой терапии наравне с индексами активности и ИП. А исследование КЖСЗ в сочетании с определением активности заболевания и необратимых повреждений позволяет более полно оценить состояние здоровья больных СКВ, провести мониторинг и своевременно выявить потребность в коррекции терапии, а также увеличить достоверность сравнения эффективности различных схем терапии СКВ.

Таблица 6 Динамика показателей у пациентов, получающих ГИБП, M±SD

Шкала	Исходно	Через 12 мес	p
Физическое здоровье	57,5±26,6	61,3±27,4	0,3
Боль	60,2±27,6	70,2±27,1	0,002
Планирование	52,7±30,3	62±31	0,002
Интимные отношения	54,6±38,5	68,9±32,7	0,01
Зависимость от других людей	49,7±28,3	51,1±31,1	0,5
Эмоциональное здоровье	59,4±22	66,4±19,7	0,01
Образ тела	53,3±30,9	66,6±24,5	0,003
Усталость	54,7±25,7	64,4±24	0,002

Таблица 7 Динамика показателей у пациентов, получающих стандартную терапию, M±SD

Шкала	Исходно	Через 12 мес	p
Физическое здоровье	68±21,4	71,6±19,1	0,2
Боль	72,3±22,4	76,5±21,1	0,2
Планирование	66,5±26,9	72±22,3	0,09
Интимные отношения	75,3±29,5	76,5±26	0,3
Зависимость от других людей	55±27,6	62,8±27,3	0,02
Эмоциональное здоровье	65,4±22,5	69,1±20,4	0,4
Образ тела	65±26,1	73,7±20,6	0,06
Усталость	63,1±23,9	67,2±22	0,2

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
- Fernandez-Nebro A, de la Fuente J, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMA B study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627
- Gamble R, Dellavalle R. A randomized controlled trial of belimumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2012;148(3):376-8. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1266
- Calvo-Alen J, Silva-Fernandez L, Ucar-Angulo E, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013;9(5):281-96. doi: 10.1016/j.reuma.2013.04.001
- Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from phase 3 belimumab clinical trials in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10 suppl. 1). doi: 10.1177/0961203312465781
- 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
- Garcia Popa-Lisseanu MG, Greisinger A, Richardson M, et al. Determinants of treatment adherence in ethnically diverse, economically disadvantaged patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2005;32(5):913-9.
- Chambers SA, Raine R, Rahman A, Isenberg D. Why do patients with systemic lupus erythematosus take or fail to take their prescribed medications? A qualitative study in a UK cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):266-71. doi: 10.1093/rheumatology/ken479
- Kumar K, Gordon C, Barry R, et al. 'It's like taking poison to kill poison but I have to get better': a qualitative study of beliefs about medicines in Rheumatoid arthritis and Systemic lupus erythematosus patients of South Asian origin. *Lupus*. 2011;20(8):837-44. doi: 10.1177/0961203311398512
- 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, Soloviyev 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
- Furie R, Petri MA, Strand V, et al. Clinical, laboratory and health related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: A post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014;1:e000031. doi: 10.1136/lupus-2014-000031
- Annapureddy N, Devilliers H, Jolly M. Patient-reported outcomes in lupus clinical trials with biologics. *Lupus*. 2016;25:1111-21. doi: 10.1177/0961203316652494
- Новик АА, Ионова ТИ, Кайнд П. В кн.: Концепция исследования качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Элби; 1999. 140 с. [Novik AA, Ionova TI, Kaïnd P. In: *Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine* [The concept of the study of quality of life in medicine]. St. Petersburg: Elbi; 1999. 140 p. (In Russ.)].
- McElhone K, Abbott J, Teh L-S. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10). doi: 10.1177/0961203306071710
- Furie R, Cash J, Cronin M, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J Rheumatol*. 2001;28:257-65.
- Polderman M, Huizinga T, Le-Cessie S, Pavel S. UVA-1 cold light treatment of SLE: a double blind placebo controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:112-5. doi: 10.1136/ard.60.2.112
- Dobkin PL, DaCosta D, Joseph L, et al. Counterbalancing patient demands with evidence: results from a pan-Canadian randomised clinical trial of brief supportive-expressive group psychotherapy for women with systemic lupus erythematosus. *Ann Behav Med*. 2002;24:88-99. doi: 10.1207/S15324796ABM2402_05
- Strand V, Aranow C, Cardiel M, et al. Improvement of health-related quality of life in SLE patients enrolled in a randomised clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. *Lupus*. 2003;12:677-86. doi: 10.1191/0961203303lu440oa
- Karlson E, Liang M, Eaton H, et al. A randomised clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1832-41. doi: 10.1002/art.20279
- Nordmark G, Bengtsson C, Larsson A, et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplement on health related quality of life in glucocorticoid treated female patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38:531-40. doi: 10.1080/08916930500285550
- Schiffenbauer J, Simon LS. Randomised controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we need to do? *Lupus*. 2004;13:398-405. doi: 10.1191/0961203303lu1033oa
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
- Strand V, Levy RA, Cervera R, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomized controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:838-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202865
- Parodis I, Lopez Benavides AH, Zickert A, et al. The impact of belimumab and rituximab on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2019 Jun;71(6):811-21. doi: 10.1002/acr.23718
- Elera-Fitzcarrald C, Magaly A, Gamboa-Cardenas R, et al. Factors associated with HRQoL in Peruvian patients with SLE. *Lupus*. 2018;0:1-7. doi: 10.1177/0961203317751062
- Tse K, Tang C, Lio W, et al. Quality of life comparison between corticosteroid and mycophenolate mofetil and corticosteroid and oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Lupus*. 2006;5:371-9. doi: 10.1191/0961203306lu2307xx
- Grootsholten C, Ligtgenberg G, Derksen R. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: Development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res*. 2003;12:635-44. doi: 10.1023/A:1025176407776
- Dussan K, Magder L, Brodsky R. High dose cyclophosphamide performs better than monthly dose cyclophosphamide in quality of life measures. *Lupus*. 2008;17:1079-85. doi: 10.1177/0961203308093828
- Thumboo J, Fong K, Chan S, et al. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27:1414-20.
- Rood M, Borggreve S, Huizinga T. Sensitivity to change of the MOS SF-36 quality of life assessment questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus taking immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*. 2000;27:2057-8.

Фетуин-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом

Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76

A.B. Zborovsky
Research Institute of
Clinical and
Experimental
Rheumatology,
Volgograd, Russia
76, Zemlyachka St.,
Volgograd 400138

Контакты:
Евгений Васильевич
Папичев;
e_papichev@mail.ru

Contact:
Evgeny Papichev;
e_papichev@mail.ru

Поступила 04.09.18

Ревматоидный артрит (РА) является вторым по распространенности ревматическим заболеванием. В последние десятилетия идет активный поиск и изучение биологически активных веществ, участвующих в патогенезе РА, которые могут послужить отправной точкой в создании новых препаратов для таргетной терапии данного заболевания. Одним из таких веществ является гепатокин фетуин-А (ФА).

Цель исследования — изучить уровень ФА в сыворотке больных РА.

Материал и методы. В исследование было включено 110 больных РА. Всем пациентам проводился следующий набор исследований: общеклинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ФА сыворотки крови, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), продуктов деградации хрящевой ткани (CartiLaps) и креатинина мочи. Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, у которых определялся уровень ФА сыворотки крови с целью получения референсных значений.

Результаты и обсуждение. Нормальный уровень ФА составляет от 653,55 до 972,19 мкг/мл. Все больные РА были разделены на две группы: с низким (<653,55 мкг/мл; n=23) и нормальным уровнем ФА (>653,55 мкг/мл; n=87). Группы достоверно различались по концентрации АЦЦП, активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию осложнений. У пациентов с пониженным уровнем ФА отмечались более высокие концентрации СРБ, скорость оседания эритроцитов и соотношение CartiLaps/креатинина мочи. У пациентов с более высокими уровнями активности заболевания по DAS28 средняя концентрация ФА была значимо и достоверно ниже.

Заключение. В ходе проведенного нами исследования обнаружена взаимосвязь между ФА и отдельными клиническими проявлениями РА. Пониженный уровень ФА ассоциируется с более высокой активностью и агрессивным фенотипом РА (наличие АЦЦП, III и IV рентгенологических стадий, внесуставных проявлений и осложнений).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; фетуин-А; CartiLaps; DAS28.

Для ссылки: Папичев ЕВ, Заводовский БВ, Сивордова ЛЕ и др. Фетуин-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):426–430.

SERUM FETUIN-A LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V.

Rheumatoid arthritis (RA) is the second most common rheumatic disease. In recent decades, there has been an active search for and study of biologically active substances involved in the pathogenesis of RA, which can serve as a starting point in designing new drugs for targeted therapy of this disease. The hepatokine fetuin-A (FA) is one of these substances.

Objective: to investigate serum FA levels in patients with RA.

Subjects and methods. The investigation enrolled 110 patients with RA. All the patients underwent the following set of studies: general blood test and determination of the serum levels of C-reactive protein (CRP), serum FA, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, cartilage degradation products (CartiLaps), and urine creatinine. A control group consisted of 30 apparently healthy individuals whose serum FA level was determined in order to obtain reference values.

Results and discussion. The normal FA level varied from 653.55 to 972.19 µg/ml. All the patients with RA were divided into two groups: 1) 23 patients with a low FA level (<653.55 µg/ml) and 2) 87 patients with a normal FA levels (>653.55 µg/ml). The groups differed significantly in anti-CCP antibody concentrations, disease activity, radiological stages, functional classes, and the presence of complications. Patients with lower FA levels were noted to have increased CRP concentrations, erythrocyte sedimentation rate, and CartiLaps/urine creatinine ratio. The mean FA concentration was considerably and significantly lower in patients with higher DAS28 scores.

Conclusion. Our investigation has revealed that there is a relationship between the levels of FA and the individual clinical manifestations of RA. The lower FA level is associated with higher disease activity and the aggressive phenotype of RA (the presence of anti-CCP antibodies, radiological stages III and IV, extra-articular manifestations and complications).

Keywords: rheumatoid arthritis; fetuin-A; CartiLaps; DAS28.

For reference: Papichev EV, Zavadovsky BV, Sivordova LE, et al. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):426–430 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-423-430

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к прогрессирующему разрушению суставных тканей, снижению качества жизни и развитию коморбидных состояний. РА болеет примерно 1% популяции, и встречается он в любой возрастной категории. Только в России официально зарегистрировано около 200 тыс. пациентов с РА, а по данным Рос-

сийского эпидемиологического исследования — 800 тыс. пациентов. Среди больных преобладают женщины трудоспособного возраста, что говорит о высокой социальной значимости РА. Причиной повышенного внимания к заболеванию является то, что уже в течение 3–5 лет от начала болезни у половины пациентов развивается стойкая нетрудоспособность с существенным сокращением про-

должительности жизни [1]. Все это обуславливает большой интерес исследователей и организаторов здравоохранения к поиску ранних методов диагностики и таргетных препаратов для терапии РА.

Актуальным направлением в изучении РА является поиск новых биологически активных молекул, которые не относятся к цитокинам, однако обладают про- или противовоспалительными свойствами. В последние десятилетия активно изучались адипокины — вещества, продуцируемые жировой тканью и обладающие системными эффектами. Часть из них (адипонектин, висфатин, лептин и резистин) участвуют в патогенезе РА и напрямую либо опосредованно взаимодействуют с воспалительными цитокинами [2–4].

В настоящий момент идет активное изучение фетуина-А (ФА) — вещества из группы гепатокинов, также обладающего рядом системных эффектов. В международной номенклатуре веществ указаны и другие его наименования: α 2-Heremans-Schmid glycoprotein (альфа2-гликопротеин Херемана—Шмида) и asialofetuin (асиалофетуин). Впервые он был обнаружен в сыворотке крови быков в 1944 г., и изначально предполагалось, что он является белком-переносчиком [5].

В настоящее время ФА может рассматриваться как связующее звено между хроническим воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе сосудистой кальцификацией. Его высокие концентрации приводят к развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома, следствием которого является хроническое слабовыраженное воспаление [6]. В то же время, являясь структурной частью кальций-протеиновых частиц, ФА захватывает свободно циркулирующие жирные кислоты,

снижает их сывороточную концентрацию и предупреждает отложение жирных кислот и кальция в сосудистых стенках [7–9]. Также имеются данные об отрицательной взаимосвязи между ФА и ригидностью сосудистой стенки, что позволяет предположить у него наличие свойств, замедляющих прогрессирование атеросклероза [9].

В настоящий момент доказано, что ФА является отрицательным белком острофазового ответа. Концентрация ФА отрицательно коррелирует с уровнями фактора некроза опухоли α (ФНО α) интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6 и интерферона γ (ИФН γ) [10, 11]. У больных дегенеративными и воспалительными заболеваниями суставов уровень ФА достоверно ниже, чем в группе условно здоровых лиц [12–14], и обратно коррелирует с показателями активности РА и псориатического артрита.

Другой важной функцией ФА является его влияние на иммунновоспалительные процессы. ФА может предупреждать развитие или снижать выраженность ответа иммунной системы на инфекционные и травматические факторы [11, 15]. Являясь опсоином для катионных полиаминов, он участвует в стабилизации мембран лимфоцитарных клеток, снижая тем самым продукцию провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов [7]. Также ФА может препятствовать развитию и снижать степень выраженности септических процессов [15], которые являются серьезным осложнением ревматических заболеваний.

Таким образом, изучение сывороточной концентрации ФА у больных РА является актуальной научной задачей. Можно предположить, что это позволит уточнить отдельные звенья патогенеза РА и будет способствовать созданию новых препаратов для таргетной терапии данного заболевания.

Цель исследования — изучить уровень ФА в сыворотке больных РА, а также его взаимосвязи с клинико-иммунологическими особенностями РА, лабораторными маркерами воспалительной активности и деструкции суставного хряща.

Материал и методы

В исследование было включено 110 больных РА и 30 условно здоровых лиц. **Критериями включения** были: диагноз РА, верифицированный на основании критериев Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г.; возраст от 18 до 90 лет; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии исключения:** наличие злокачественных новообразований; терминальная стадия почечной недостаточности; сахарный диабет 2-го типа; цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома; повышение уровня аланинаминотрансферазы более чем в 5 раз. Всем пациентам проводился следующий набор исследований: общеклинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ; тест-система hs-CRP EIA, BIOMERICA, США), ФА сыворотки крови (тест-система Human Fetuin-A ELISA, BioVendor, Чехия), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП; тест-система Anti-CCP hs ELISA-based, ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия), CartiLaps мочи (тест-система UrineCartilaps EIA; IDS, Германия) и креатинина мочи. Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, у которых определялся уровень ФА сыворотки крови. Уровень ФА в сыворотке определяли методом непрямого иммуноферментного анализа. Активность РА определялась по индексу DAS28-СРБ. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1 Клинико-лабораторная характеристика больных

Параметры	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	54,4 $\pm$ 12,6
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [3; 16]
Наличие ревматоидного фактора, n (%)	85 (77,27)
Наличие АЦЦП, n (%)	74 (67,2)
DAS28, $M \pm \sigma$	3,659 $\pm$ 1,13
Клиническая стадия заболевания, n (%):	
очень ранняя	0
ранняя	16 (14,5)
развернутая	39 (35,5)
поздняя	55 (50)
Число болезненных суставов, $M \pm \sigma$	4,77 $\pm$ 3,75
Число припухших суставов, $M \pm \sigma$	0,97 $\pm$ 1,93
Выраженность боли по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	52,25 $\pm$ 23,58
Прием препаратов, n (%):	
метотрексат	58 (52,7)
сульфасалазин	9 (8,18)
лефлуномид	9 (8,18)
гидроксихлорохин	22 (20)
генно-инженерные биологические препараты	4 (2 – ритуксимаб; 2 – инфликсимаб)
ГК	77 (70)
Средняя кумулятивная доза ГК, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	5760 [1900; 13 500]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [2,73; 23,4]
СОЭ, мм/ч, $M \pm \sigma$	26,84 $\pm$ 16,41

Примечание. ГК – глюкокортикоиды.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле $M \pm 2\sigma$ в группе условно здоровых лиц и составил от 653,55 до 972,19 мкг/мл. Поскольку, по данным других авторов, высокая концентрация ФА не оказывала существенного влияния на активность воспалительных процессов, содержание ФА $>972,19$ мкг/мл считалось нормальным. Согласно критерию Колмогорова–Смирнова, значения ФА в группе больных РА и условно здоровых лиц подчиняются нормальному распределению.

Средний уровень ФА у больных РА составил $765,67 \pm 120,66$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей доноров — $812,95 \pm 76,21$ мкг/мл ($p=0,0437$). Выборочная дисперсия обеих групп является сопоставимой ($F=2,507$; $p=0,0057$).

При оценке взаимосвязи уровня ФА с клиническими и лабораторными проявлениями РА были получены данные, представленные на рисунке.

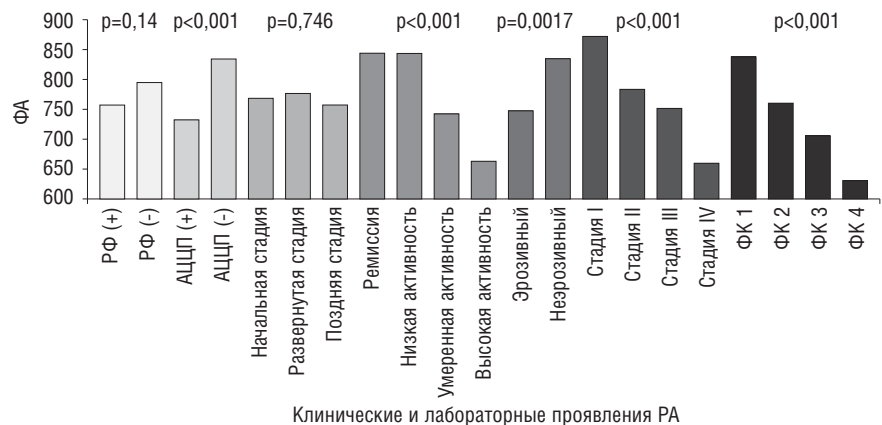
Уровень ФА был достоверно снижен у пациентов со следующим фенотипом РА: позитивность по АЦЦП, умеренная и высокая степень активности заболевания, наличие эрозий, наличие рентгенологически подтвержденной деструкции суставных поверхностей, более высокий функциональный класс (ФК).

Затем всех больных РА мы разделили на две группы по уровню ФА. Низкий уровень ФА был выявлен у 23 пациентов, нормальный ($\geq 653,55$ мкг/мл) — у 87. Была проведена кросс-табуляция с целью выявления внутригрупповых взаимосвязей. Данные представлены в табл. 2.

Различия между группами были достоверны по уровню АЦЦП, уровню активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию эрозий. Также была обнаружена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и АЦЦП ($r=-0,4421$; $p<0,0001$). Таким образом, низкий уровень ФА у пациентов с РА сочетается с высокой активностью заболевания и выраженной деструкцией суставных поверхностей.

Содержание CartiLaps мочи в группе пациентов с пониженным и нормальным уровнем ФА составило

$9,34 \pm 3,7$ и $7,69 \pm 3,9$ мкг/л соответственно ($p=0,072$). Концентрация креатинина мочи у пациентов с пониженным и нормальным уровнем ФА также достоверно не различалась ($16,06 \pm 6,99$ и $17,7 \pm 9,6$ ммоль/л соответственно; $p=0,439$). Взаимосвязь лабораторных показателей острофазового ответа (СРБ и СОЭ) и дегенерации хряща (CartiLaps/креатинин мочи) с уровнем ФА представлена в табл. 3.



Уровень ФА и клинико-лабораторные проявления РА

Таблица 2 Внутригрупповая взаимосвязь уровня ФА с клиническими и лабораторными проявлениями РА

Проявления	Уровень ФА		p
	пониженный (n=23)	нормальный (n=87)	
РФ(+), n (%)	18 (78,26)	67 (77,01)	0,9919
РФ(-), n (%)	5 (21,74)	20 (22,99)	
АЦЦП(+), n (%)	22 (95,65)	52 (58,62)	0,0049
АЦЦП(-), n (%)	1 (4,35)	35 (41,38)	
Клиническая стадия, n (%):			
очень ранняя	0	0	0,655
ранняя	1 (4,35)	15 (17,24)	
развернутая	9 (39,13)	30 (34,48)	
поздняя	13 (56,52)	42 (48,28)	
Активность, n (%):			
ремиссия	2 (8,7)	19 (21,84)	0,00023
низкая	0	12 (13,79)	
умеренная	14 (60,87)	53 (60,92)	
высокая	7 (30,43)	3 (3,45)	
Рентгенологическая стадия, n (%):			
I	0	10 (11,49)	0,023
II	4 (17,39)	33 (37,93)	
III	15 (65,22)	39 (44,83)	
IV	4 (17,39)	5 (5,75)	
ФК, n (%):			
1	0	26 (29,89)	0,0061
2	15 (65,22)	47 (54,02)	
3	6 (26,09)	13 (14,94)	
4	2 (8,7)	1 (1,15)	
Эрозии, n (%):			
нет	2 (8,7)	21 (24,14)	0,18
есть	21 (91,3)	66 (75,86)	
Внутрисуставные проявления, n (%):			
нет	18 (78,26)	70 (80,46)	0,95
есть	5 (21,74)	17 (19,54)	
Осложнения, n (%):			
нет	22 (95,65)	37 (42,53)	0,001
есть	1 (4,35)	50 (57,47)	

У пациентов с пониженным уровнем ФА отмечалось повышение концентрации СРБ, СОЭ и соотношения CartiLaps/креатинина мочи. Выявленная закономерность указывает на ассоциацию низкого уровня ФА с повышенным содержанием лабораторных маркеров активности РА и показателей дегенерации суставного хряща.

Мы изучили взаимосвязь между уровнем ФА и активностью РА по DAS28. Все пациенты были разделены на следующие подгруппы: у 21 пациента была ремиссия ($\text{DAS28} < 2,6$), у 12 — низкая ($2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$), у 67 — умеренная ($3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$), а у 10 — высокая активность РА ($\text{DAS28} > 5,1$; табл. 4). У пациентов с более высокими уровнями активности наблюдались меньшие концентрации ФА.

Мы провели корреляционный анализ уровня ФА с показателями углеводного обмена (С-пептид, инсулин крови и глюкоза крови), индексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance) и индексом массы тела (ИМТ) для исключения их влияния на результаты исследования. HOMA-IR определялся по формуле

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Инсулин натощак, мкЕД/мл} \times \text{Глюкоза натощак, ммоль/л}}{22,5}$$

Данные представлены в табл. 5.

Согласно полученным данным, взаимосвязь между показателями углеводного обмена, HOMA-IR, ИМТ и ФА не выявлена, что позволяет не учитывать их при интерпретации результатов исследования.

Таблица 3 Анализ взаимосвязи уровня ФА с лабораторными показателями активности заболевания и деструкции суставов, $M \pm \sigma$

Показатель	Уровень ФА		p
	пониженный (n=23)	нормальный (n=87)	
СРБ, мг/л	31,18±24,8	13,45±16,72	0,0001
СОЭ, мм/ч	36,82±18,5	24,206±14,83	0,0008
CartiLaps/креатинин мочи, мкг/моль	598,9±223,72	481,17±226,93	0,028

Таблица 4 Взаимосвязь между уровнем ФА и активностью РА, $M \pm \sigma$

Активность по DAS28	Уровень ФА, мкг/мл
Ремиссия	843,92±130,73
Низкая	843,57±104,93
Умеренная	742,37±98,85
Высокая	663,9±123,7

Таблица 5 Взаимосвязь уровня ФА с показателями углеводного обмена и ИМТ

Показатель	Коэффициент корреляции показателя с ФА, r	p
Глюкоза крови	0,041	0,66
С-пептид	0,065	0,49
Инсулин крови	0,094	0,32
HOMA-IR	-0,098	0,31
ИМТ	-0,004	0,96

Обсуждение

Изучение концентрации ФА в крови больных воспалительными заболеваниями суставов проводится многими коллективами ученых. Так, S. Ozturk и соавт. выявили обратную корреляционную взаимосвязь между ФА и показателями активности псориатического артрита (CPDAI, PASI, СРБ и СОЭ) [13]. К. Inoue и соавт. [16] также выявили обратную корреляцию ФА с СРБ и СОЭ у пациентов с РА. Н. Sato и соавт. [14] показали, что уровень ФА в крови больных РА ниже, чем в группе условно здоровых лиц. Также ими была выявлена обратная корреляция ФА с СРБ и СОЭ. Кроме того, в своей работе они указали на отсутствие взаимосвязи между уровнем ФА и наличием аортальной кальцификации, связав последнюю с кумулятивной дозой ГК. Имеются единичные работы, в которых взаимосвязь между уровнем ФА и показателями активности РА обнаружена не была, что указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [17, 18]. Также следует отметить, что средний уровень ФА в группе условно здоровых лиц различался в данных исследованиях. Так, в исследовании S. Ozturk и соавт. [13] средний уровень ФА в данной группе составил 1442 мкг/мл, в работе I. Tekeoglu и соавт. [18] — 1052 г/л, у Н. Harman и соавт. [17] — 418 мг/л, у К. Inoue и соавт. [14] — 27,6 мг/дл. Возможно, это обусловлено использованием разных тест-систем для определения ФА, которые могут быть недостаточно избирательными и связывать Фетуин-В, а также недостаточной стандартизацией метода, связанной с отсутствием международно признанной референтной методики и единых для всех производителей стандартов определения ФА. Более того, вероятно, имеются этнические особенности экспрессии генов, кодирующих синтез и секрецию ФА.

Описана взаимосвязь уровня ФА с кумулятивной дозой ГК, но не со степенью активности РА [17, 18]. В нашем исследовании 86 (78%) пациентов получали ГК в анамнезе, с медианой кумулятивной дозы — 5760 [1900; 13 500] мг. Из них 77 продолжают гормональную терапию в настоящий момент. В данной группе была выявлена слабая положительная значимая корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и кумулятивной дозой ГК ($r=0,2979$; $p=0,008$) и умеренная значимая отрицательная DAS28 ($r=-0,4195$; $p<0,0001$). Среди пациентов, не получавших ГК на момент исследования, также была выявлена умеренная отрицательная значимая взаимосвязь между уровнем ФА и DAS28 ($r=-0,5596$; $p=0,001$). Таким образом, согласно результатам нашего исследования, уровень ФА коррелирует с DAS28 вне зависимости от использования ГК в терапии этих пациентов. Данное противоречие может быть обусловлено большим числом больных, включенных в наше исследование; использованием другой тест-системы для определения уровня ФА; меньшим процентом пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Известно, что имеется обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и ФНО α [11]. На культуре клеток было продемонстрировано снижение продукции ФА при их обработке ФНО α , который изменял структуру промоторных белков семейства С/ЕВР [10]. Это может приводить к диссонансу между сывороточной концентрацией ФА и активностью РА.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными большинства работ и указывают на

наличие взаимосвязи между ФА и системным воспалительным процессом. ФА участвует в стабилизации мембран лимфоцитов, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов [11]. Таким образом, повышение уровня ФА, вероятно, может способствовать снижению активности РА.

Другим важным результатом исследования является обнаружение взаимосвязи уровня ФА с показателями деградации хрящевой ткани и костной деструкцией. Н. Wang и соавт. [7, 11] показали, что ФА потенцирует инактивацию макрофагов и моноцитов спермином, что приводит к уменьшению продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α , ИЛ1 и др. Это может способствовать снижению выработки матриксных металлопротеиназ 1, 2, 8, 13 и др. [19], которые участвуют в деградации коллагена хрящевой ткани [20]. Таким образом, повышенный уровень ФА, вероятно, может снижать скорость деградации хрящевой ткани при РА.

Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что ФА — это многофункциональный гликопротеин, участвующий в патогенезе РА. Учитывая все вышеперечисленные данные, не исключается целе-

сообразность создания нового биологического препарата на основе молекулы данного вещества.

Заключение

В ходе проведенного нами исследования обнаружена взаимосвязь между ФА и отдельными клиническими проявлениями РА. Пониженный уровень ФА ассоциируется с более высокой активностью и агрессивным фенотипом РА (наличие АЦЦП, III и IV рентгенологических стадий, внесуставных проявлений и осложнений).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: *Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
- Зборовская ИА, Заводовский БВ, Ахвердян ЮР и др. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом. Медицина труда и промышленная экология. 2013;(1):34-8 [Zborovskaya IA, Zavodovskiy BV, Akhverdyan YuR, et al. Prognostic value of determining the level of leptin in workers of industrial enterprises of Volgograd with osteoarthritis. *Meditina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Labor Medicine and Industrial Ecology*. 2013;(1):34-8 (In Russ.)].
- Ахвердян ЮР, Заводовский БВ, Полякова ЮВ и др. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(10):606-10 [Akhverdyan YuR, Zavodovskiy BV, Polyakova YuV, et al. Nicotinamide-phosphoribosyltransferase as a marker of systemic inflammation in osteoarthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(10):606-10 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610
- Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Заводовский БВ и др. Резистин как патогенетический фактор развития остеоартроза. Доктор.РУ. 2013;6(84):58-61 [Sivordova LE, Polyakova YuV, Zavodovskiy BV, et al. Resistin as a pathogenetic factor in the development of osteoarthritis. *Doctor.Ru*. 2013;6(84):58-61 (In Russ.)].
- Pederson KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*. 1944;154:575.
- Mukhopadhyay S, Mondal SA, Kumar M, et al. Proinflammatory and antiinflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome. *Endocr Pract*. 2014;20(12):1345-51. doi: 10.4158/EP14421.RA
- Wang H, Tracey KJ. Fetuin opsonizes macrophage-deactivating cations. In: Marshall JC, Cohen J, eds. Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Immune Response in the Critically Ill. Springer Verlag Press; 1999. P. 155-63.
- Bilgic O, Kebapcilar L, Bilgic F, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med*. 2010;49(13):1281-5. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3223
- Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, et al. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(3):352-9. doi: 10.5507/bp.2015.018
- Daveau M, Christian D, Julien N, et al. The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines on hepatoma HepG2 cells. *FEBS Lett*. 1988;241(1-2):191-4. doi: 10.1016/0014-5793(88)81059-7
- Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*. 2012;12:625-33. doi: 10.2174/156652412800620039
- Xiao J, Wang X, Hu K, et al. Serum fetuin-A levels are inversely associated with clinical severity in patients with primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2013;18(1):51-4. doi: 10.3109/1354750X.2012.730551
- Ozturk S, Keser M, Kozaci D, et al. Fetuin-A and its association with disease activity on psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:207. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4473
- Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2007;46:1685-92. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6269
- Li W, Zhu S, Li J, et al. A hepatic protein, fetuin-a, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*. 2011;6(2):e16945. doi: 10.1371/journal.pone.0016945
- Inoue K, Ikeda Y, Yamanaka S, et al. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. 77th congress of the European atherosclerotic society, 2008.
- Harman H, Tekeoglu I, Gurol G, et al. Comparison of fetuin-A and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;20(12):2020-7. doi: 10.1111/1756-185X.12791
- Tekeoglu I, Harman H, Sag S, et al. Levels of serum pantraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2016;83:171-5. doi: 10.1016/j.cyt.2016.04.009
- Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem*. 1993;53:288-95. doi: 10.1002/jcb.240530404
- Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;11:529-43. doi: 10.2741/1817

Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.¹, Пальшина С.Г.¹, Торгашина А.В.¹, Сокол Е.В.¹,
Хван Ю.И.¹, Сафонова Т.Н.², Родионова Е.Б.¹, Гайдук И.В.³, Бороздкин Л.Л.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Москва, Россия; ³ФГБНУ «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119021, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; ³127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²11A, Rossolimo St., Moscow 119021; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев;
bodya92@inbox.ru

Contact: Bogdan Chaltsev;
bodya92@inbox.ru

Поступила 06.02.19

Цель исследования — изучить клинические и лабораторные особенности высокопозитивных по антицентромерным антителам (АЦА) пациентов с болезнью Шёгрена (БШ); оценить спектр аутоантител у пациентов данной группы; определить частоту, с которой пациенты с БШ, высокопозитивные по АЦА, соответствуют международным классификационным критериям БШ и системной склеродермии (ССД); выявить частоту развития MALT-лимфом в данной группе пациентов; выявить частоту развития первичного билиарного цирроза (ПБЦ) / билиарных поражений печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ в данной группе пациентов.

Материал и методы. За период с 2012 по 2018 г. на базе НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проводилось всестороннее обследование 83 пациентов с БШ и АЦА. Критериями включения служили соответствие пациентов отечественным критериям БШ 2001 г. и наличие у них высокого титра АЦА. Диагностика MALT-лимфом осуществлялась на основании гистологического, иммуногистохимического исследований и полимеразной цепной реакции на определение В-клеточной клоноальности биоптатов пораженных органов, согласно классификации гемопозитических опухолей Всемирной организации здравоохранения. Диагностика ПБЦ / билиарных поражений печени осуществлялась на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов печени.

Результаты и обсуждение. По данным нашего исследования, в группе пациентов с БШ и АЦА выявлена низкая частота обнаружения характерных для «классического» иммунофенотипа БШ анти-Ro-антител (32,5%), анти-La-антител (7,2%) и ревматоидного фактора (РФ; 21,7%), повышения СОЭ (14%), лейкопении (7%), гипергаммаглобулинемии (17,6%), повышения уровней IgG (9,5%), IgA (18,7%) и гипокомплементемии (16,1%). Несмотря на низкую частоту обнаружения РФ, у 15 (18%) пациентов данной группы развилась MALT-лимфома: у 14 — MALT-лимфома слюнных желез, у одного — MALT-лимфома миндалин с поражением периферических лимфатических узлов (генерализованная лимфома маргинальной зоны). Также для пациентов данной группы была характерна высокая частота обнаружения АМА-антител (34,6%), повышения IgM (29,7%) и повышенный риск развития ПБЦ / билиарных поражений печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ (14,5%). Только у двух пациентов, у которых было диагностировано заболевание печени по данным биопсии, отсутствовали АМА-антитела. Поражение нервной системы, почек, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит, гипергаммаглобулинемическая пурпура и криоглобулинемический васкулит встречались значительно реже и имели единичный характер. Также у пациентов с БШ и АЦА часто встречался феномен Рейно (54,9%) с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа (68%), а также лимитированная форма ССД (24%) по критериям Американской коллегии ревматологов 2013 г.

Заключение. БШ, ассоциированная с АЦА, представляет собой субтип заболевания, значительно отличающийся от «классического» по целому ряду клинических и лабораторных признаков и характеризующийся повышенным риском возникновения ССД, MALT-лимфом и ПБЦ / билиарных поражений печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ, что в некоторых случаях приводит к гиподиагностике БШ. АЦА следует рассматривать в качестве патогенетически связанных с БШ аутоантител, и всех серопозитивных по АЦА пациентов следует обследовать на БШ и ПБЦ / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ вне зависимости от наличия или отсутствия у них ССД, а также жалоб на сухость во рту и глазах. Больным со значительным увеличением больших слюнных желез следует проводить биопсию для исключения/подтверждения наличия MALT-лимфомы до начала терапии гормональными, цитостатическими и анти-В-клеточными препаратами.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена; антицентромерные антитела; системная склеродермия; первичный билиарный цирроз; аутоиммунный эпителиит; MALT-лимфома.

Для ссылки: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена с антицентромерными антителами. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):431–439.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ANTICENTROMERE ANTIBODY-POSITIVE SJÖ GREN'S SYNDROME

Chaltsev B.D.¹, Vasilyev V.I.¹, Palshina S.G.¹, Torgashina A.V.¹, Sokol E.V.¹,
Khvan Yu.I.¹, Safonova T.N.², Rodionova E.B.³, Gaiduk I.V.³, Borozdkin L.L.⁴

Objective: to study the clinical and laboratory features of patients with anticentromere antibody (ACA) positive Sjögren's syndrome (SjS); to assess the spectrum of autoantibodies in patients of this group; to determine the frequency with which the SjS patients who are highly positive for ACA, meet the international classification criteria for SjS and systemic sclerosis (SS); to reveal the incidence of MALT lymphomas in this patient group; to estimate the incidence of primary biliary cirrhosis (PBC)/biliary lesions as part of autoimmune epithelitis in SjS in this patient group.

Material and methods. A total of 83 patients with ACA positive SjS were comprehensively examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during the period 2012 to 2018. The inclusion criteria were con-

formity to the 2001 Russian SjS criteria and a high ACA level. MALT lymphomas were diagnosed on the basis of histological and immunohistochemical studies and polymerase chain reaction-based determination of B-cell clonality in the biopsy samples of affected organs according to the World Health Organization classification of Hematopoietic Tumors. The diagnosis of PBC/biliary lesions was made on the basis of histological and immunohistochemical studies of liver biopsy specimens.

Results and discussion. The investigation revealed low detection rates for anti-Ro antibodies (32.5%), anti-La antibodies (7.2%) and rheumatoid factor (RF) (21.7%), which were typical for the classical SjS immunophenotype), increased ESR (14%), leukopenia (7%), hypergammaglobulinemia (17.6%), elevated levels of IgG (9.5%) and IgA (18.7%), and hypocomplementemia (16.1%) in the ACA positive SjS patients. Despite the low detection rate of RF, 15 (18%) patients in this group developed MALT lymphomas: 14 patients had salivary gland MALT lymphoma and one patient had tonsil MALT lymphoma with peripheral lymph node involvement (generalized marginal zone lymphoma). Also, the patients of this group showed high detection rates for AMA antibodies (34.6%), increased IgM level (29.7%) and a higher risk for PBC/biliary lesions as a manifestation of autoimmune epithelitis in SjS (14.5%). AMA-antibodies were absent in only two patients who were diagnosed with liver disease according to biopsy specimens. Nervous system and renal lesions, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, hypergammaglobulinemic purpura, and cryoglobulinemic vasculitis were much less common and sporadic. Also ACA-positive SjS patients often have Raynaud's phenomenon (54.9%) with scleroderma-type capillaroscopic changes (68%) and a limited form of SS (24%) according to the 2013 ACR criteria.

Conclusion. ACA-positive SjS is a subtype of the disease, which is significantly different from the classic one in a number of clinical and laboratory signs and characterized by an increased risk for SS, MALT lymphomas, and PBC/biliary lesions as a manifestation of autoimmune epithelitis in SjS which in some cases leads to the underdiagnosis of SjS. ACA should be considered as pathogenetically related to SjS autoantibodies; and all patients who are seropositive for ACA should be examined for SjS and PBC/biliary lesions as a manifestation of autoimmune epithelitis in SjS regardless of whether they have SS or not, as well as complaints of dry mouth and eyes. Patients with significantly enlarged salivary glands should undergo biopsy to rule out or confirm MALT lymphoma before initiating hormonal, antilymphoproliferative, and anti-B-cell therapy.

Keywords: Sjögren's disease; anticentromere antibodies; systemic sclerosis; primary biliary cirrhosis; autoimmune epithelitis; MALT lymphoma.

For reference: Chaltsev BD, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody-positive Sjögren's syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):431-439 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-431-439

Болезнь Шёгрена (БШ) — это системное аутоиммунное и лимфопролиферативное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся aberrантным аутоиммунным ответом, обусловленным гиперактивностью Т- и В-лимфоцитов, что приводит к развитию хронического аутоиммунного эпителиита [1]. Установлено, что, как и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА) [2], системная красная волчанка (СКВ) [3], системная склеродермия (ССД) [4], аутоантитела при БШ могут выявляться за много лет до клинической манифестации заболевания [5]. Показано, что серопозитивность по тому или иному типу аутоантител при БШ (так же как и при РА, СКВ или ССД) ассоциирована с определенными клиническими фенотипами заболевания, оказывая влияние на его течение и прогноз (табл. 1).

Среди представленных в табл. 1 иммунофенотипов БШ большой интерес представляет субтип с АЦА. С момента открытия в 1980 г. [8] в подавляющем большинстве случаев АЦА ассоциировались исследователями с лимитированной формой ССД [9, 10]. Вместе с тем, помимо лимитированной формы ССД, АЦА встречаются при БШ [11], ПБЦ [12], СКВ [7], РА [13, 14], изолированном феномене Рейно [7], изолированной дигитальной гангрене [15–17], некоторых опухолях [7]. Более того, по данным ряда исследований с длительным наблюдением за АЦА-позитивными пациентами, серопозитивность по АЦА вовсе не гарантирует наличие какого-либо заболевания [18, 19].

Целью данного исследования является изучение клинических и лабораторных особенностей, анализ иммунологического профиля, оценка соответствия международным классификационным критериям БШ и ССД подгруппы пациентов с БШ и АЦА, а также оценка частоты возникновения у них МАЛТ-лимфом.

Материал и методы

В длительное ретроспективно-проспективное исследование включено 83 пациента (80 женщин, 3 мужчины) с БШ и АЦА, наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с 2012 по 2018 г., 1 раз в 6–12 мес проводился повторный осмотр пациентов с обследованиями

в динамике. Их средний возраст на момент начала наблюдения составил 60,3 года. Критериями включения служили соответствие пациентов отечественным критериям БШ 2001 г. [20] и наличие у них высокого титра АЦА (>3 норм). Серопозитивность по АЦА оценивалась с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на Нер-2 клетках, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Всем пациентам проводилось полное стоматологическое [ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез, сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез и биопсия околоушных слюнных желез (ОУСЖ) или поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ) при наличии значительного их увеличения], офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями, УЗИ орбит при наличии увеличения слезных желез), рентгенологическое, функциональное и лабораторное обследование, общепринятое в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Диагноз МАЛТ-лимфомы слюнных желез устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследований, а также полимеразной цепной реакции с определением В-клеточной клональности биоптатов пораженных органов, согласно критериям диагностики гемопоэтических опухолей Всемирной организации здравоохранения [21]. Диагностика ПБЦ / билиарных поражений печени осуществлялась на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов печени. Для оценки соответствия данной группы пациентов международным классификационным критериям использовались критерии БШ Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 г. [22] и ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. [23], критерии ССД ACR 2013 г. [24]. Всем пациентам проводилось лечение согласно существующим клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России.

Результаты

Иммунологическая характеристика пациентов с БШ и АЦА на момент включения в исследование приведена в табл. 2.

В исследуемой группе все пациенты были серопозитивны по АНФ, при этом у 75 из 82 (91,5%) пациентов выявлялся центромерный, а у 7 из 82 (8,5%) — иной тип свечения Нер-2 клеток (крапчатый и/или гомогенный). Все пациенты были позитивны по антителам к центромерному белку В (СЕНР-В). У 5 из 82 (6%) пациентов отмечено появление центромерного свечения Нер-2 клеток спустя не-

сколько лет после обнаружения серопозитивности по АНФ. РФ выявлен у 18 из 83 пациентов (21,7%), анти-Ro — у 27 из 83 (32,5%), анти-La — у 6 из 83 (7,2%); 44 из 83 пациентов (53%) оказались серонегативны как по РФ, так и по анти-Ro и анти-La. АМА обнаружены у 17 из 52 (32,7%), антитела к рибонуклеопротеину 70 (анти-РНП70) — у 1 из 25 (4%); 24 пациентам выполнен анализ крови на антитела

к Scl70, по результатам которого ни один пациент не оказался серопозитивным по данному показателю. Криоглобулинемия выявлена в 6 из 46 случаев (10,9%), в трех случаях она имела смешанный моноклональный, и в трех — смешанный поликлональный тип; 6 из 21 пациента (28,5 %) были позитивны по анти-ТПО, 4 из 21 (19%) — по анти-ТГ. У 8 пациентов был выполнен анализ крови на аФЛ, который в двух случаях оказался положительным. АЦЦП выявлены у 3 из 12 пациентов, АМЦВ — у 3 из 7.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с болезнью Шёгрена и антимитохондриальными антителами

Клинически на момент включения в исследование оценивались как железистые, так и внежелезистые проявления заболевания. Жалобы на сухость во рту (табл. 3) предъявляли 78 из 83 пациентов (93%), при этом ксеростомия по данным стимулированной сиалометрии выявлена у 55 из 69 пациентов (79,7%). Рецидивирующие паротиты были зарегистрированы в 15 случаях из 81 (18,5%), стойкое увеличение ОУСЖ — в 26 из 80 (32,5%), MALT-лимфома слюнных желез — в 14 из 83 (16,8%) и диссеминированная MALT-лимфома миндалин с поражением лимфатических узлов (DMALT-лимфома / генерализованная лимфома маргинальной зоны) — в 1 из 83 (1,2%). Сиалографические признаки паренхиматозного паротита обнаружены у 78 из 82 (95%) пациентов, сиалодохита — у 35 из 82 (42,7%); 42 из 83 пациентов было выполнено УЗИ слюнных желез, и в 38 случаях (90%) отмечена их диффузно неоднородная структура за счет гипозоногенных полостей, что считается ультразвуковым признаком паренхиматозного паротита, выявляемого по данным контрастной сиалографии [25]. Биопсия МСЖ с последующим гистологическим исследованием и подсчетом фокусов выполнена в 34 случаях и в 32 из них (94,11%) оказалась позитивной. Жалобы на сухость глаз предъявляли 73 из 83 пациентов (88%), при этом гиполакримия

Таблица 1 Ассоциация между иммунологическими параметрами и клиническими проявлениями при БШ

Аутоантитела	Частота выявления, %	Клинические проявления
Анти-Ro/SS-A	50–70	Молодой возраст Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ Выраженные ксеростомия и ксерофтальмия Рецидивирующие паротиты Внежелезистые проявления Ассоциация с крупноклеточной лимфомой и миеломной болезнью Врожденная АВ-блокада Неонатальная волчанка Поликлональная гипергаммаглобулинемия Повышение уровней поликлональных IgG, IgA Лейкопения Overlap-синдром с СКВ
Анти-La/SS-B	25–40	Поликлональная гипергаммаглобулинемия Повышение уровней поликлональных IgG, IgA Криоглобулинемия Врожденная АВ-блокада Неонатальная волчанка
РФ	36–74	Молодой возраст Внежелезистые проявления Сочетание с РА Увеличение слюнных желез Ассоциация с MALT-лимфомой Криоглобулинемия
Криоглобулины	9–15	Внежелезистые проявления (васкулит, нейропатия, нефрит, артралгии) РФ, анти-Ro, анти-La, снижение уровней С3/С4, моноклональная секреция MALT-лимфома
АЦА	3–27	Более высокий средний возраст пациентов Сочетание с ССД/ПБЦ/билиарными поражениями печени Более низкая частота выявления анти-Ro, анти-La, РФ, поликлональной гипергаммаглобулинемии, повышения поликлонального IgG, лейкопении Феномен Рейно Повышенный риск MALT-лимфомы (?) Более низкий риск поражения почек и периферической нервной системы Более выраженная железистая дисфункция (?)
АМА	3–10	Сочетание с ПБЦ или билиарными поражениями печени
Анти-РНП70	2	Сочетание с ССД/СКВ Артриты/артралгии Выраженная ксеростомия
Анти-M3R	11	Ксеростомия и ксерофтальмия
Анти-CA2	12,5–20,8	Почечный канальцевый ацидоз
Анти-альфа-фодрин-антитела	50–90	Ксеростомия, ксерофтальмия Вовлечение ЦНС Ассоциация с СШ и СКВ

Примечание. Анти-Ro/SS-A — антитела к Ro/SS-A, анти-La/SS-B — антитела к La/SS-B, МСЖ — малая слюнная железа, АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, РФ — ревматоидный фактор, MALT-лимфома — экстранодальная В-клеточная лимфома, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, АЦА — антицентромерные антитела, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, АМА — антимитохондриальные антитела, анти-РНП70 — антитела к рибонуклеопротеину 70, анти-M3R — антитела к мускариновым рецепторам 3-го типа, анти-CA2-антитела — антитела к карбоангидразе 2-го типа, ЦНС — центральная нервная система. Таблица адаптирована из источников [1, 5–7].

по данным стимулированного теста Ширмера была выявлена у 70 из 82 пациентов (85,4%). Сухой кератоконъюнктивит по данным офтальмологического обследования выявлен у 56 из 82 пациентов (68,3%). На соответствие классификационным критериям БШ были оценены 34 пациента. Критериям БШ ACR 2012 г. [22] соответствовали 24 из 34 (70,6%) пациентов, критериям БШ ACR/EULAR 2016 г. [23] – 29 из 34 (85,3%).

По данным нашего исследования, среди внежелезистых проявлений на момент включения в исследование центральное положение заняли изменения «склеродермического спектра», а также поражения печени. Среди признаков, условно отнесенных нами к изменениям «склеродермического спектра» (табл. 4), феномен Рейно зарегистрирован в 45 случаях из 83 (54,9%), склеродактилия – в 12 случаях из 82 (14,8%), отек кистей – в 6 случаях из 82 (7,4%), проксимальная склеродерма – в 3 случаях из 83 (3,6%), амимия лица – в 11 случаях из 83 (13,25%), телеангиэктазии – в 6 из 72 (8,3%), дигитальные язвочки и рубчики – в двух случаях из 82 (2,47%). Капилляроскопия сосудов ногтевого ложа была выполнена 44 пациентам из 83, в 30 случаях (68%) были обнаружены капилля-

Таблица 2 Иммунологическая характеристика пациентов с БШ и АЦА

Иммунологический параметр	Абс. число пациентов	%
Антитела к СЕНР-В ИФА (>3 норм)	83/83	100
АНФ her-2 (>1/320), центромерное свечение	75/82	91,5
АНФ her-2 (>1/320), «нецентромерное» свечение	7/82	8,5
Появление центромерного типа свечения АНФ her-2 спустя несколько лет после обнаружения позитивности по АНФ	5/82	6
РФ (>3 норм)	18/83	21,7
Анти-Ro/SS-A	27/83	32,5
Анти-La/SS-B	6/83	7,2
Пациенты, негативные по РФ, анти-Ro и анти-La	44/83	53
АМА	18/52	34,6
Анти-РНП70	1/25	4
Анти-ScI70	0/24	0
аФЛ-антитела	2/8	25
Анти-ТПО	6/21	28,5
Анти-ТГ	4/21	19
Криоглобулины	6/46	10,9
СМК	3/46	5,45
СПК	3/46	5,45
АЦЦП	3/12	25
АМЦВ	3/7	42,8
Снижение содержания С3-компонента комплемента	6/63	9,5
Снижение содержания С4-компонента комплемента	10/62	16,1
Повышение уровня IgG	6/63	9,5
Повышение уровня IgM	19/64	29,7
Повышение уровня IgA	12/64	18,75

Примечание. СЕНР-В – центромерный белок В, АНФ – антинуклеарный фактор, аФЛ-антитела – антифосфолипидные антитела, анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину, СМК – смешанная моноклональная криоглобулинемия, СПК – смешанная поликлональная криоглобулинемия, АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, АМЦВ – антитела к модифицированному цитрулинированному виментину.

роскопические изменения склеродермического типа. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) было выявлено у 9 из 63 пациентов (14,3%). Эхокардиография для исключения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) была выполнена 56 пациентам, ни у одного из которых признаки ЛАГ не обнаружены. Таким образом, классификационным критериям ССД ACR 2013 г. [24] соответствовали 20 пациентов из 83 (24%).

Поражение печени (табл. 5) диагностировалось на основании исследования биоптатов. Тринадцати пациентам с лабораторными отклонениями, подозрительными в отношении поражений печени (повышение уровней аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансфера-

Таблица 3 Железистые проявления БШ+АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
Поражение слюнных желез		
Сухость во рту	78/83	93
Ксеростомия (по данным стимулированной сиалометрии)	55/69	79,7
Сиалография:		
паренхиматозный паротит	78/82	95
сиалодохит	35/82	42,7
УЗИ слюнных желез:		
паренхиматозный паротит	38/42	90
Биопсия МСЖ:		
лимфогистиоцитарная инфильтрация >1 фокус/4 мм ²	32/34	94,11
Рецидивирующие паротиты	15/81	18,5
Увеличение ОУСЖ	26/80	32,5
MALT-лимфома ОУСЖ	14/83	16,87
Поражение глаз		
Сухость глаз	73/83	88
Гиполакримия (по данным стимулированного теста Ширмера)	70/82	85,4
Сухой кератоконъюнктивит	56/82	68,3
БШ согласно критериям ACR 2012 г.	24/34	70,6
БШ согласно критериям ACR/EULAR 2016 г.	29/34	85,3

Таблица 4 Изменения «склеродермического спектра» в группе пациентов с БШ, позитивных по АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
Феномен Рейно	45/83	54,9
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	30/44	68
Язвочки/рубчики	2/82	2,47
Проксимальная склеродерма	3/83	3,6
Склеродактилия	12/82	14,8
Отек кистей	6/82	7,4
Амимия лица	11/83	13,25
Телеангиэктазии	6/72	8,3
ИПЛ	9/63	14,3
ЛАГ	0/56	0
ССД согласно критериям ACR 2013 г.	20/83	24

зы — АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и/или серопозитивность по АМА), проводилась пункционная биопсия печени. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов печени у 7 пациентов выявлена 2–4-я стадия (58,3%), у 5 — 1-я стадия ПБЦ (41,7%), который трактовался нами как билиарное поражение в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ, в трех случаях (3,6%) был диагностирован аутоиммунный гепатит (АИГ; у двух пациентов — в сочетании с ПБЦ, у одного — изолированный). В 10 из 12 случаев ПБЦ имелась серопозитивность по АМА, в двух случаях АМА выявлены не были.

Другие внежелезистые проявления заболевания в нашей группе встречались значительно реже (табл. 6). Поражение легких по данным МСКТ ОГК выявлено у 19 из 63 пациентов (30,1%): у 9 (14,3%) — ИПЛ, у 1 (1,6%) — саркоидоз, у 9 (14,3%) — неспецифические изменения. Снижение диффузионной способности углекислого газа (DLCO) по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) обнаружено у 5 из 15 пациентов. В 4 случаях из 5 оно было легкой степени, в одном — средней. Аутоиммунный тиреоидит был диагностирован у 6 пациентов из 21 (28,5%), при этом только в одном случае был выявлен субклинический гипотиреоз, в остальных функция щитовидной железы была нормальной. Криоглобулинемический васкулит выявлен у 4 из 83 (4,8 %) пациентов, в двух случаях имелась СМК, в двух — СПК. РА диагностирован в трех случаях из 83 (3,6%), все пациенты были позитивны по РФ, АЦЦП и АМЦВ. Поражение почек по данным морфологического исследования биоптатов выявлено в трех случаях из 83 (3,6%): два случая тубулоинтерстициального нефрита, один — фокально-сегментарного гломерулосклероза. Поражение нервной системы диагностировано у одного пациента из 70 (1,4%), у которого имелась аксональная сенсомоторная полинейропатия при криоглобулинемическом васкулите. У одного пациента из 83 (1,2%) был диагностирован АФС.

Таблица 5 Поражения печени в группе пациентов с БШ, позитивных по АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
<i>Поражение печени по данным анализов крови</i>		
Повышение АЛТ/АСТ >2 норм	12/83	14,5
Повышение ГГТП >3 норм	17/83	20,5
Повышение ЩФ >2 норм	12/83	14,5
Повышение уровня IgM	19/64	29,7
АМА+	18/52	34,6
<i>Поражение печени при исследовании биоптатов (n=13)</i>		
ПБЦ	12/83	14,5
АМА+	10/12	83,3
АМА-	2/12	16,7
ПБЦ 1-й стадии / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ	5/12	41,7
ПБЦ 2–4-й стадии	7/12	58,3
ПБЦ в сочетании с АИГ	2/12	16,7
АИГ, всего	3/13	3,6
В том числе:		
изолированный	1/3	
в сочетании с ПБЦ	2/3	

MALT-лимфомы (табл. 7) диагностированы у 15 (18%) больных, анемия — у 4 пациентов из 71 (5,6%), лейкопения — у 5 из 71 (7%), тромбоцитопения — у 4 из 71 (5,6%), повышение СОЭ — у 10 из 71 (14%), гипергаммаглобулинемия — у 12 из 68 (17,6%), повышение сыровоточного уровня IgG — у 6 из 63 (9,5%), IgM — у 19 из 64 (29,7%), IgA — у 12 из 64 (18,75%). Иммунохимический анализ крови и мочи проведен 35 пациентам, в 5 случаях (15%) была выявлена моноклональная секрция, у двух пациентов диагностирована MALT-лимфома с СМК, у одного — СМК при отсутствии MALT-лимфомы, у одной пациентки диагностирована диссеминированная MALT-лимфома миндалин с поражением шейных лимфатических узлов, в одном случае была констатирована моноклональная секрция неуточненного происхождения (MGUS). Таким образом, у трех пациентов (60%) появление моноклональной секрции в сыворотке было связано с MALT-лимфомой.

Обсуждение

Диагностика БШ базируется на комплексе иммунологического, стоматологического и офтальмологического обследования. Согласно отечественным критериям БШ 2001 г. [20], ключевое значение имеет наличие иммунологических нарушений (позитивность по АНФ, либо АНФ + РФ, АНФ + анти-Ro и/или анти-La), при отсутствии ко-

Таблица 6 Другие внежелезистые проявления в группе пациентов с БШ, позитивных по АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
<i>Поражение легких по данным МСКТ</i>		
ИПЛ	9/63	14,3
Саркоидоз	1/63	1,6
Неспецифические изменения	9/63	14,3
Снижение DLCO по данным ФВД	5/15	33,3
<i>Поражение почек по результатам биопсии</i>		
ТИН	2/83	2,4
ФСГС	1/83	1,2
<i>Поражение нервной системы, подтвержденное ЭНМГ</i>		
Аксональная сенсомоторная полинейропатия при криоглобулинемическом васкулите	1/70	1,4
<i>Другие состояния</i>		
РА	3/83	3,6
РФ+АЦЦП+аМЦВ+	3/3	
АИТ	6/21	28,5
аТПО+	6/6	
аТГ+	4/6	
Гипотиреоз	1/6	
Субклинический гипотиреоз	1/6	
Эутиреоидное состояние	5/6	
Гипертиреоз	0/6	
Криоглобулинемический васкулит	4/83	4,8
СМК	2/4	
СПК	2/4	
АФС	1/83	1,2

Примечание. ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит, ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, АФС — антифосфолипидный синдром.

торых диагноз БШ не может быть установлен. В то же время, согласно международным классификационным критериям БШ ACR 2012 г. [22] и ACR/EULAR 2016 г. [23], обнаружение аутоантител не является обязательным, а центральное место занимает обнаружение лимфоцитарного сиалоаденита по данным биопсии МСЖ.

Первые описания АЦА при БШ появились в литературе более 25 лет назад, впоследствии опубликовано немало работ, обнаруживших значительные отличия данного субтипа заболевания от «классической» БШ [12, 27], однако, несмотря на это, ни в одних международных классификационных критериях серопозитивность БШ по АЦА так и не нашла своего отражения.

Сравнительная характеристика основных лабораторных и иммунологических признаков БШ с АЦА по нашим данным и результатам зарубежных публикаций приведена в табл. 8. По данным большинства исследований, что в полной мере подтверждается и нашим, при АЦА-позитивной БШ значительно реже выявляются анти-Ro/анти-La и РФ [10, 12, 26–29]. Более того, в нашей группе более половины пациентов (53%) оказались серонегативны как по анти-Ro/анти-La, так и по РФ и, таким образом, не на-

бирают серологического критерия согласно международным классификационным критериям БШ ACR 2012 г. [22] и ACR/EULAR 2016 г. [23]. Кроме того, по результатам нашего исследования и данным литературы [10, 12, 26–29], такие характерные для «классической» формы заболевания лабораторные изменения, как повышение СОЭ, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, гипокомплементемия, при АЦА-позитивной БШ встречаются значительно реже. Почти у трети пациентов данной подгруппы обнаружены АМА и повышение уровня IgM, что, безусловно, указывает на повышенный риск развития аутоиммунного поражения печени в виде ПБЦ и/или АИГ, а также аутоиммунного эпителиита с поражением билиарных протоков. Следует также отметить, что при «классическом» варианте БШ у 60% пациентов увеличено содержание IgA/IgG и гораздо реже — IgM, но именно повышение уровня IgM в сыворотке крови мы рассматривали как один из предикторов развития лимфом при этом заболевании [6]. В данном исследовании они были диагностированы у 18% пациентов. Еще одной интересной иммунологической особенностью наших пациентов является абсолютная серопозитивность по антителам к CENP-B по данным ИФА, однако у 7 из них при проведении НРИФ на Нер-2-клетках центромерное свечение не обнаружено.

Сравнительная характеристика железистых проявлений БШ по нашим и зарубежным данным приведена в табл. 9. Следует обратить внимание на крайне низкую частоту рецидивирующих паротитов в нашей группе (18,5%). Однако стойкое увеличение ОУСЖ выявлено практически у каждого третьего пациента, и более чем у половины из них диагностирована MALT-лимфома слюнных желез. Чувствительность контрастной сиалографии и УЗИ в отношении признаков паренхиматозного паротита была сопоставимой, что указывает на потенциальную взаимозаменяемость вышеуказанных методов диагностики БШ. При офтальмологическом обследовании сухой кератоконъюнктивит диагностирован только у 2/3 пациентов и сравнительно редко выявлялись его тяжелые формы.

Таким образом, по результатам данного исследования, классификационным критериям БШ ACR 2012 г. соответствовали 70,6% пациентов, ACR/EULAR 2016 г. —

Таблица 7 Гематологические нарушения у позитивных по АЦА пациентов с БШ

Признак	Абс. число пациентов	%
Анемия (Hb <120 г/л)	4/71	5,6
Лейкопения (<4 • 10 ⁹ /л)	5/71	7
Тромбоцитопения (<100 • 10 ⁹ /л)	4/71	5,6
Повышение СОЭ (>30 мм/ч)	10/71	14
Гипергаммаглобулинемия (>18%)	12/68	17,6
Моноклональная секреция	5/35	14,3
MALT-лимфома	15/83	18
MALT-лимфома слюнных желез	14/15	
DMALT-лимфома	1/15	
Криоглобулинемия	6/46 (3 – СМК, 3 – СПК)	13
MGUS	1/5	3

Таблица 8 Сравнительная характеристика основных лабораторных и иммунологических признаков пациентов с БШ, позитивных по АЦА, по нашим и зарубежным данным, %

Признак	Источник						собственные данные
	C. Baldini и соавт. [26]	P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [11]	V.K. Bournia и соавт. [28]	H. Nakamura и соавт. [27]	S.L. Lee и соавт. [19]	A. Baer и соавт. [7]	
Анти-Ro+	22	57,1	30	0	54,5	29	32,5
Анти-La+	7,3	14,2	15	0	9,1		7,2
РФ+	41,5	нд	25	нд	30	39	21,7
Отсутствие как РФ, так и анти-Ro и анти-La	нд	нд	нд	нд	нд	нд	53
Повышение СОЭ	17,1	нд	нд	нд	нд	нд	14
Лейкопения	19,5	нд	10	нд	нд	16	7
Гипергаммаглобулинемия	20	нд	25	нд	нд	нд	17,6
Снижение уровня С4	7,7	нд	0	нд	нд	12	16,1
Повышение уровня IgG	нд	нд	нд	0	нд	30	9,5
Повышение уровня IgA	нд	нд	нд	нд	нд	нд	18,75
Повышение уровня IgM	нд	нд	нд	нд	нд	нд	29,7
АМА+	нд	нд	нд	нд	нд	нд	32,7

Примечание. нд – нет данных.

Таблица 9 Сравнительная характеристика железистых проявлений БШ по нашим данным в сравнении с данными зарубежных исследований, %

Признак	Источник						собственные данные
	C. Baldini и соавт. [26]	P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [11]	V.K. Bournia и соавт. [28]	H. Nakamura и соавт. [27]	S.L. Lee и соавт. [19]	A. Baer и соавт. [7]	
Ксеростомия	97,5	100	95	72,9	нд	95	79,7
ПП по данным сиалографии	нд	нд	нд	нд	нд	нд	95
ПП по данным УЗИ	нд	нд	нд	нд	нд	нд	90
Сиалоаденит по данным биопсии МСЖ	100	100	94,7	100	100	71	94,11
Рецидивирующий паротит	нд	нд	нд	нд	нд	нд	18,5
Стойкое увеличение ОУСЖ	31,7	28,5	15	нд	0	22	32,5
MALT-лимфома слюнных желез	30	нд	0	0	0	нд	16,87
Гипоакримия	100	0	64,3	56,3	90,9	71	85,4
СКК	нд	100	72,7	нд	нд	нд	68,3
Соответствие критериям БШ ACR 2012 г.	нд	нд	нд	нд	нд	100	70,6
Соответствие критериям БШ ACR 2016 г.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	85,3

Примечание. ПП – паренхиматозный паротит, СКК – сухой кератоконъюнктивит.

85,4%, что обусловлено достоверно более низкой частотой РФ, анти-Ro/анти-La и несколько более низкой частотой сухого кератоконъюнктивита при данном субтипе БШ в сравнении с «классическим».

Сравнительная характеристика внежелезистых проявлений БШ по результатам наших исследований и данным литературы приведена в табл. 10. Среди внежелезистых проявлений преобладали признаки, условно отнесенные нами к изменениям «склеродермического спектра», наиболее частыми из которых оказались феномен Рейно и капилляроскопические изменения склеродермического типа. Следует подчеркнуть, что феномен Рейно в подавляющем большинстве случаев имел относительно легкое течение и не сопровождался признаками дигитальной ишемии, образованием язвочек и рубчиков. В свою очередь, по данным некоторых работ [30, 31], капилляроскопические нарушения, выявляемые при БШ, могут варьировать от неспецифических до изменений склеродермического типа, выявление же последних вовсе не гарантирует наличие ССД, хотя сочетание феномена Рейно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа считается сильным предиктором развития ССД в дальнейшем [31]. В сравнении с феноменом Рейно и капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, такие признаки ССД, как проксимальная склеродерма, склеродактилия, отек кистей, амирия лица, дигитальные язвочки и рубчики, телеангиэктазии, ИПЛ и ЛАГ, в нашей группе встречались значительно реже. Критериям

Феномен Рейно, образованием язвочек и рубчиков. В свою очередь, по данным некоторых работ [30, 31], капилляроскопические нарушения, выявляемые при БШ, могут варьировать от неспецифических до изменений склеродермического типа, выявление же последних вовсе не гарантирует наличие ССД, хотя сочетание феномена Рейно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа считается сильным предиктором развития ССД в дальнейшем [31]. В сравнении с феноменом Рейно и капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, такие признаки ССД, как проксимальная склеродерма, склеродактилия, отек кистей, амирия лица, дигитальные язвочки и рубчики, телеангиэктазии, ИПЛ и ЛАГ, в нашей группе встречались значительно реже. Критериям

Таблица 10 Сравнительная характеристика внежелезистых проявлений БШ по нашим данным в сравнении с данными зарубежных исследований, %

Признак	Источник						собственные данные
	C. Baldini и соавт. [26]	P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [11]	V.K. Bournia и соавт. [28]	H. Nakamura и соавт. [27]	S.L. Lee и соавт. [19]	A. Baer и соавт. [7]	
Феномен Рейно	85	85,7	75	61,5	81,8	62	54,9
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	72,5	нд	нд	нд	нд	20	68
Язвочки/рубчики	12	0	10	нд	нд	нд	2,47
Склеродактилия	51,2	0	0	0	18,2	16	14,8
Отек кистей	нд	0	35	нд	нд	нд	7,4
Телеангиэктазии	43,7	0	10	нд	нд	31,7	8,3
ИПЛ	14,6	14,2	10	нд	0	нд	14,3
ЛАГ	4,9	нд	10	нд	нд	нд	1,8
Соответствие критериям ССД ACR 2013 г.	нд	нд	нд	нд	нд	17	24
ПБЦ / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителита при БШ	4,9	нд	15	нд	нд	нд	14,5
АИГ	нд	нд	0	нд	нд	нд	3,6
Поражение почек	0	нд	0	нд	0	нд	3,6
Нейропатия	2,4	нд	5	нд	0	нд	1,4
АИТ	36,6	нд	5	нд	36,4	нд	28,5
РА	нд	нд	нд	нд	нд	нд	3,6
Криоглобулинемический васкулит	нд	нд	0	нд	нд	нд	4,8
DMALT	нд	нд	0	0	0	нд	1,2

ССД ACR 2013 г. [24] на момент включения соответствуют 20 из 83 наших пациентов (24%). По данным литературы, риск развития ССД в группе пациентов с БШ и АЦА составляет около 25% [27, 32]. Учитывая данный факт, а также то, что первые «не-Рейно-симптомы» при лимитированной форме ССД могут возникнуть спустя много лет после появления феномена Рейно [4], только тщательный многолетний динамический контроль за эволюцией клинических признаков у данных пациентов позволит определить, какая часть из них имеют изолированную БШ, а какая — сочетание БШ и ССД. Следует отметить, что, как и любые классификационные критерии, критерии ССД ACR 2013 г. [24] удобны для использования в клинических исследованиях и в значительно меньшей степени применимы для дифференциальной диагностики в реальной клинической практике. Гипотетический пациент с АЦА-позитивной БШ и/или ПБЦ, феноменом Рейно и капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, которые описаны при различных состояниях [30, 31], а также ИПЛ, которое при лимитированной форме ССД встречается значительно реже, чем при диффузной [4], и может выявляться при БШ [33], удовлетворяет критериям ССД ACR 2013 г. [24], даже не имея типичных для лимитированной формы ССД изменений кожи (отек кистей, склеродактилия, амимия лица, телеангиэктазии). Поэтому диагноз ССД в данной группе пациентов должен быть установлен только при наличии четких кожных изменений, характерных для данного заболевания. Также в связи с этим еще более дискуссионным становится вопрос о существовании такой нозологической формы, как ССД без склеродермы, которая на самом деле может являться недиагностированными БШ и/или ПБЦ. ЛАГ, часто обнаруживаемая при лимитированной форме ССД, в нашей группе не была выявлена ни в одном случае. Также у 18% пациентов в нашем исследовании было диагностировано поражение печени, наиболее часто — в виде ПБЦ различных стадий. Случаи, в которых, по данным исследований биоптатов печени, имелся ПБЦ 1-й стадии, а также отсутствовали признаки портальной гипертензии, нарушения синтетической функции печени и прогрессирования поражения печени в динамике, трактовались нами как билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ [34]. Однако для уточнения, являются ли подобные случаи медленно прогрессирующей формой ПБЦ или эпителиитом билиарных протоков в рамках БШ, требуется длительное наблюдение. ИПЛ, выявленное у некоторых пациентов в нашем исследовании, в подавляющем большинстве случаев имело легкий характер, не сопровождалось диффузным распространением и снижением диффузионной способности легких,

в некоторых случаях сочеталось с наличием буллезных изменений, ввиду чего расценивалось нами как проявление поражения легких в рамках БШ, а не ССД. Такие внежелудочные проявления, как поражение нервной системы, почек, антифосфолипидный синдром, РА, гипергаммаглобулинемическая пурпура и криоглобулинемический васкулит, были диагностированы в значительно меньшем проценте случаев.

Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, АЦА-позитивность при БШ ассоциирована с низкой частотой обнаружения характерных для БШ анти-Ro/анти-La и РФ, повышения СОЭ, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышения уровня IgG/IgA, гипокомplementемии, что может создавать сложности в диагностике БШ. Несмотря на низкую частоту обнаружения РФ, у пациентов данной группы с высокой частотой развиваются MALT-лимфомы. Для этих пациентов характерны высокая частота обнаружения АМА, повышение уровня IgM и повышенный риск развития аутоиммунных поражений печени. Также у пациентов с БШ и АЦА часто имеется феномен Рейно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа и повышенный риск развития лимитированной формы ССД, что требует пристального динамического контроля и обследования в динамике. Учитывая данные нашего исследования, АЦА следует рассматривать в качестве патогенетически связанных с БШ аутоантител, всех серопозитивных по АЦА пациентов следует обследовать на БШ и ПБЦ / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ вне зависимости от наличия или отсутствия у них ССД, а также жалоб на сухость во рту и глазах. Наличие значительно увеличенных ОУСЖ, моноклональной секреции в сыворотке требует обязательного исключения лимфом при данном субтипе БШ до назначения терапии, учитывая возможность прогрессирования в В-клеточные крупноклеточные лимфомы при неадекватной терапии заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Tinazzi E, Patuzzo G, Lunardi C. Autoantigens and Autoantibodies in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. In: Gerli R, Bartoloni E, Alunno A, eds. Sjögren's Syndrome. Academic Press; 2016. P. 141-56. doi: 10.1016/B978-0-12-803604-4.00009-5
2. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39:437-46. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z
3. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology.* 2017;56:i32i45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
4. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):86-99 (In Russ.)].
5. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield H. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3):419-34. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002

6. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфолипролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология. 2007;(3):16-26 [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupicyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in Sjogren's disease. *Onkogematologiya*. 2007;(3):16-26 (In Russ.)].
7. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Anticentromere antibodies are associated with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjögren's syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2016 Oct;68(10):1554-9. doi: 10.1002/acr.22859
8. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:1627-31. doi: 10.1073/pnas.77.3.1627
9. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343-487 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343-487 (In Russ.)].
10. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al; Canadian Scleroderma Research Group, and Fritzler M. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39(4):787-94. doi: 10.3899/jrheum.111133
11. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol*. 1993;32:297-301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297
12. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606
13. Jearn L-H, Kim T-Y. The influence of anti-cyclic citrullinated peptide on anticentromere antibody-positive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:406. doi: 10.1186/ar3153
14. Kuramoto N, Ohmura K, Ikari K, et al. Anti-centromere antibody exhibitsspecific distribution levels amonganti-nuclear antibodies and maycharacterize a distinct subset inrheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2017;7:6911. doi: 10.1038/s41598-017-07137-4
15. Varada M-G, Dhanesh ES. Digital Gangrene Associated with Anticentromere Antibodies. *Indian J Dermatol*. 2014 Mar-Apr;59(2):195-6. doi: 10.4103/0019-5154.127686
16. Elqatni M, Mekouar F, Amezyane T, Ghafir D. A Rare Entity: RACAND Syndrome. *Intern Med*. 2014;53:2749. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2757
17. Bolster L, Taylor-Gjevrev RM, Nair B, Gjevrev JA. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:189. doi: 10.1186/1752-1947-4-189
18. Takehara K, Soma Y, Igarashi A, et al. Longitudinal Study of Patients with Anticentromere Antibody. *Dermatologie*. 1990;181:202-6. doi: 10.1159/000247924
19. Lee S-L, Tsay GJ, Tsai R-T. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:586-9. doi: 10.1136/ard.52.8.586
20. Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017 [Nasonov EL. *Rossyskiye klinicheskkiye rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)]. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>
21. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
22. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al, for the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591
23. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; and the International Sjogren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2016. doi: 10.1002/art.39859
24. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098
25. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, Gutierrez M. Latest Advances in Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Sjögren Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2018 Jun;24(4):218-23. doi: 10.1097/RHU.0000000000000625
26. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exper Rheumatol*. 2013;31:272-80.
27. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, et al. Anticentromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:140. doi: 10.1186/1471-2474-11-140
28. Bourmia VKK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R47. doi: 10.1186/ar2958
29. Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):789-94.
30. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology*. 1999;38(9):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/38.9.826
31. Tanaka N, Muro Y, Suzuki Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):115-21. doi: 10.1080/14397595.2016.1176327
32. Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin*. 2016 Jul-Aug;12(4):201-5. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.003
33. Kyung-Eun LEE, Ji-Hyoun KANG, Jeong-Won LEE, et al. Anticentromere antibody-positive Sjogren's syndrome: A distinct clinical subgroup? *Int J Rheum Dis*. 2015;18:776-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2753
34. Selmi C, M. Gershwin ME. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjogren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther*. 2017;4:263-79. doi: 10.1007/s40744-017-0074-2

Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.

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

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

Контакты:

Дарья Гаврильевна Румянцева;
rumiantceva01@gmail.com

Contact:

Daria Rumyantseva;
rumiantceva01@gmail.com

Поступила 04.06.19

В настоящее время имеется небольшое количество работ, посвященных различиям между мужчинами и женщинами с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), и нет исследований, оценивающих различие прогрессирования рентгенологического сакроилиита между полами при аксСпА.

Цель исследования — сравнить основные клинические проявления и рентгенологическое прогрессирование сакроилиита при аксСпА у мужчин и женщин в динамике за 2 года наблюдения.

Материал и методы. Исследование проведено на московской Когорте Раннего СпондилоАртрит (КоРСАп), в которую в настоящее время включено 175 пациентов. В анализ вошли 68 больных, наблюдавшихся ≥ 2 лет. Их средний возраст на момент включения в когорту составил $28,5 \pm 5,8$ года, средняя длительность болезни — $24,1 \pm 15,4$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 92,6% больных.

Результаты и обсуждение. Из 68 пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, мужчин было 33 (48,5%), женщин — 35 (51,5%). Исходно женщины были старше мужчин ($p < 0,01$), при этом длительность заболевания была одинаковой и составила в среднем около 2 лет. Среди мужчин было больше больных с анкилозирующим спондилитом (АС), чем среди женщин (75,5 и 42,8% соответственно; $p < 0,05$), и они имели больший суммарный счет рентгенологического сакроилиита (срСИ), чем женщины. Уровень С-реактивного белка (СРБ) также был выше у мужчин, чем у женщин (12,8 и 4,3 мг/л соответственно; $p < 0,05$). Спустя 2 года среди мужчин АС имели 90,9%, а среди женщин — 60,0% ($p < 0,05$).

Заключение. Женщины заболевают аксСпА позже мужчин, а у последних чаще встречается HLA-B27, выше срСИ и уровень СРБ. У мужчин чаще отмечалось прогрессирование нерентгенологического аксСпА в АС.

Ключевые слова: спондилоартриты; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; московская когорта; сакроилиит; мужчины; женщины.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):440-444.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS IN MALES AND FEMALES WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Demina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.

Currently, there have been a small number of works on differences between males and females with axial spondyloarthritis (axSpA) and there have been no studies estimating a gender difference in radiographic sacroiliitis progression in axSpA.

Objective: to compare the main clinical manifestations of sacroiliitis and its radiological progression in axSpA in men and women over time during a 2-year follow-up period.

Subjects and methods. The investigation was conducted using the Moscow cohort from the early SpondyloArthritis (CoRSAr) study, which currently consisted of 175 patients. The analysis included 68 patients followed up for ≥ 2 years. Their mean age at the time of inclusion in the cohort was 28.5 ± 5.8 years; the mean disease duration was 24.1 ± 15.4 months. 92.6% of patients were HLA-B27-positive.

Results and discussion. Among the 68 patients followed up over 2 years, there were 33 (48.5%) men and 35 (51.5%) women. At baseline, the females were older than the males ($p < 0.01$), while the disease duration was the same and averaged about 2 years. Among the males, there were more patients with ankylosing spondylitis (AS) than those among the females (75.5 and 42.8%, respectively; $p < 0.05$), and the men had a higher total score of radiological sacroiliitis (tsrSI) than the women. The level of C-reactive protein (CRP) was also higher in the men than in the women (12.8 and 4.3 mg/l, respectively; $p < 0.05$). Two years later, AS was present in 90.9% of the males and in 60.0% of the females ($p < 0.05$).

Conclusion. Women fall ill with axSpA later than men, and the latter are more frequently observed to have HLA-B27, higher tsrSI and elevated CRP levels. Progression from non-radiological axSpa to AS was more common in men.

Keywords: spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiological axial spondyloarthritis; Moscow cohort; sacroiliitis; men; women.

For reference: Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Comparative analysis of main clinical manifestations in males and females with early axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):440-444 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-440-444

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) [1]. В группу аксСпА входят анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) [2].

АС — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В свою очередь нр-аксСпА — это аксСпА с воспалительной болью в спине, но без достоверного рентгенологического сакроилиита (рСИ) [2]. Предполагается, что с течением времени у пациентов с нр-аксСпА развивается АС [3].

Исторически АС считался болезнью мужчин. В середине прошлого века в работах, описывающих клиническую картину заболевания, соотношение мужчин и женщин составляло 10:1 [4]. Позднее, с усовершенствованием критериев диагностики заболевания и введением новых методов обследования, это соотношение уменьшилось до 3:1 [5], а в последние годы приближается к 1:1 [6]. С момента создания последней классификации аксСпА [2] и выделения нр-аксСпА [2] внимание исследователей к особенностям течения данных заболеваний у мужчин и женщин возросло.

Среди европейских когорт пациентов с ранним аксСпА мужчин по-прежнему несколько больше, чем женщин [7–9], хотя в московской когорте **КоРСАп** (Когорта Раннего СпондилоАртрита) число больных обоего пола оказалось практически одинаковым [3].

В ранее проведенных исследованиях возраст дебюта АС у мужчин и женщин не различался [10, 11], но у женщин проходило больше времени до установления диагноза. В конце прошлого века на правильную постановку диагноза у мужчин уходило от 5 до 7 лет, в то время как у женщин — от 9 до 14 лет [12]. Согласно последнему метаанализу, в который вошли 42 исследования (23 889 пациентов с аксСпА, 32,3% из них — женского пола), у женщин диагностика заболевания достоверно запаздывала в среднем на 2,3 года по сравнению с противоположным полом [13]. Такая разница во времени установления диагноза у женщин может объясняться как меньшей частотой воспалительной боли в нижней части спины, являющейся одним из характерных признаков аксСпА, так и преимущественным поражением шейного и грудного отделов позвоночника в дебюте заболевания [14].

Несколько исследований показали более высокую частоту у женщин внеаксиальных и внескелетных проявлений аксСпА, таких как энтезиты, псориаз и воспалительные заболевания кишечника, в то время как передний увеит встречался чаще у мужчин [15–17]. У женщин отмечается более высокая, чем у мужчин, активность заболевания, оцениваемая с помощью индекса BASDAI [16], тогда как различий по индексу ASDAS-CPB между ними не было [18]. В свою очередь, уровень С-реактивного белка (СРБ) достоверно выше у мужчин [16, 19].

К настоящему времени показано, что у мужчин отмечается более значительное рентгенологическое прогрессирование АС, оцениваемое согласно индексам mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score — Модифицированная шкала счета изменений в позвоночнике при анкилозирующем спондилите) и BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index — Батский рентгенологический индекс анкилозирующего спондилита) [7] и более высокая частота кокситов, чем у женщин [20]. По данным немецких исследователей, оценивших исходно и через 2 года после начала наблюдения образование синдесмофитов в разных отделах позвоночника, у женщин чаще поражается шейный отдел позвоночника, тогда как у мужчин — поясничный [21].

Цель исследования — сравнить основные клинические проявления и рентгенологическое прогрессирование сакроилиита (СИ) при аксСпА у мужчин и женщин в динамике за 2 года наблюдения.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты из когорты **КоРСАп**, сформированной в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Все включенные в исследование больные соответствовали классификационным критериям аксСпА Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) 2009 г. [2] с длительною воспалительной болью в спине ≤ 5 лет. Диагноз АС устанавливался согласно Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. [22]. Пациентам, удовлетворявшим критериям аксСпА, но без достоверного рСИ (двусторонний рСИ 2-й стадии и выше по Kellgren или односторонний рСИ 3–4-й стадии по Kellgren), устанавливался диагноз нр-аксСпА [2].

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.

Все пациенты обследовались по специально разработанному протоколу, который включал клинические, лабораторные и рентгенологические методы оценки состояния больных с использованием комплекса показателей, характеризующих отдельные проявления заболевания, далее обследование проходило ежегодно (в соответствии с рекомендациями ASAS). Согласно рекомендациям ASAS, все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтических дозах, а при неэффективности стандартной терапии им назначали ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) [23].

Оценка клинической активности и функционального статуса выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов ASAS [24]. Для определения активности заболевания применяли индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [25] и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [25]. Функциональный статус оценивался по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [25]. При подсчете болезненных энтезисов использовался индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [25]. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня СРБ) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27, а также проводили обзорную рентгенографию костей таза и поясничного отдела позвоночника (ПОП) с захватом двух последних грудных позвонков (в боковой проекции).

Обзорная рентгенография костей таза проводилась при включении в исследование и далее ежегодно [26]. Рентгенограммы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии рСИ снимки пересматривались и выносилось согласованное решение.

Для оценки прогрессирования болезни была разработана методика оценки суммарной стадии рСИ (срСИ), которая рассчитывалась исходно и в динамике у каждого пациента, путем определения суммы стадий рСИ (по Kellgren) в левом и правом КПС. Данная методика оценки прогрессирования рСИ была описана нами ранее [3].

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 использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении или малой выборке — медиану (Me), минимальное и максимальное значения, а также 25-й; 75-й перцентили. Для оценки значимости различий между группами применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна–Уитни при ненормальном распределении. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовался χ^2 .

В настоящее время в КоРСАР включено 175 пациентов с ранним аксСпА. В анализ вошли 68 больных, наблюдавшихся ≥ 2 лет. Их средний возраст на момент включения в когорту составил $28,5 \pm 5,8$ года, а средняя длительность болезни — $24,1 \pm 15,4$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 92,6% больных.

Результаты

Из 68 пациентов мужчин было 33 (48,5%), а женщин — 35 (51,5%; $p > 0,05$). Исходно женщины были старше мужчин в среднем на 4 года ($p < 0,01$), при этом длительность заболевания была сопоставима и ее медиана составила 2 года (табл. 1). Среди мужчин было больше больных с достоверным АС, чем среди женщин (75,5 и 42,8% соответственно; $p < 0,05$), и они имели большую срСИ, чем женщины. Уровень СРБ также исходно был выше у мужчин, чем у женщин (медиана 12,8 и 4,3 мг/л соответственно; $p < 0,05$). По другим анализируемым параметрам, таким как число припухших суставов (ЧПС), счет MASES, а также индексам BASDAI, ASDAS-СРБ, BASFI и наличию синдесмофитов группы между собой значимо не различались.

Спустя 2 года частота АС среди мужчин значимо увеличилась (на 15,4%), среди женщин — на 17,2%.

Уровень СРБ в обеих группах за период наблюдения снизился более чем в 2 раза, но у мужчин оставался значительно выше, чем у женщин (5,0 и 1,2 соответственно; $p < 0,05$; табл. 2). Медиана срСИ у женщин увеличилась до 4,0, но при этом была значимо ниже, чем у мужчин. По остальным показателям различий выявлено не было.

Прогрессирование нр-аксСпА в АС чаще наблюдалось у мужчин. Исходно соотношение числа больных с нр-аксСпА и АС среди них составляло 1:3, а среди женщин — 1:1,1. Через 2 года после начала наблюдения этот показатель составил соответственно 1:9 и 1:1,5.

Обсуждение

В нашем исследовании мы оценили основные клинические проявления и рентгенологическое прогрессирование у мужчин и женщин с ранним аксСпА.

При одинаковой длительности болезни среди мужчин было больше пациентов с АС, чем среди женщин. Согласно зарубежным данным, период от появления первых симптомов до установления диагноза АС у мужчин короче, чем у женщин, в среднем на 2 года [13]. Различия могут быть обусловлены более быстрым прогрессированием структурных изменений в аксиальном скелете у мужчин с АС [7]. Кроме того, мужчины с аксСпА в дебюте чаще испытывают воспалительную боль в ниж-

Таблица 1 Сравнительная характеристика мужчин и женщин с ранним аксСпА на момент включения

Параметры	Мужчины (n=33)	Женщины (n=35)	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	26,6 $\pm$ 5,9	30,3 $\pm$ 5,3	0,009*
Длительность болезни, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,0 [16,0; 35,0]	24,0 [12,0; 34,0]	0,508
HLA-B27, n (%)	33 (100)	30 (94,2)	0,152
АС, n (%)	25 (75,5)	15 (42,8)	0,007*
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0,1]	0 [0; 0,1]	0,995
MASES, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]	0,173
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	12,8 [1,7; 31,8]	4,3 [0,9; 9,8]	0,041*
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,4; 3,9]	2,3 [1,6; 2,0]	0,341
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,6; 5,2]	3,6 [2,3; 5,0]	0,694
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,3; 2,5]	1,3 [0,4; 2,1]	0,531
срСИ, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [4,0; 5,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,021*
Наличие синдесмофитов в ПОП, n (%)	2 (6,0)	1 (2,8)	0,396

Примечание. * — различия значимы (здесь и в табл. 2).

Таблица 2 Сравнительная характеристика мужчин и женщин с ранним аксСпА через 2 года после начала наблюдения

Параметры	Мужчины (n=33)	Женщины (n=35)	p
АС, n (%)	30 (90,9)	21 (60,0)	0,003*
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,984
MASES, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]	0 [0; 1,0]	0,470
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,0; 12,7]	1,2 [0,6; 4,0]	0,005*
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [1,1; 2,2]	1,2 [0,7; 2,4]	0,140
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,1 [1,2; 2,7]	2,1 [1,0; 3,6]	0,829
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,5 [0,1; 1,6]	0,3 [0; 0,9]	0,173
срСИ, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,006*
Наличие синдесмофитов в ПОП, n (%)	2 (6,0)	3 (8,5)	0,071

ней части спины, чем женщины, которых, в свою очередь, больше беспокоят неспецифические для аксСпА разлитые боли по всему позвоночнику, а также энтезиты [14]. Что касается внеаксиальных проявлений, то данные о них противоречивы. Некоторые авторы у женщин с аксСпА чаще выявляли артрит и болезненные энтезисы, чем у мужчин [15–17]. В то же время имеются работы, включая нашу, в которых частота этих изменений не зависела от пола [22, 24].

Рентгенологическое прогрессирование у пациентов с аксСпА до недавнего времени оценивали с помощью индекса mSASSS [21]. Но ввиду первоначального поражения КПС в настоящее время мы, как и наши коллеги из Франции и Германии, используем с этой целью ссрСИ [3, 27, 28]. В нашем исследовании структурные изменения в КПС согласно ссрСИ прогрессировали быстрее у мужчин, чем у женщин, хотя ко 2-му году наблюдения у женщин медиана ссрСИ также возросла.

Нами было показано, что активность заболевания по индексу BASDAI была сопоставима у мужчин и женщин и не превышала высокий уровень, в то время как, согласно многим исследованиям, значения данного индекса были достоверно выше у женщин, чем у мужчин [16]. Мы не выявили различий активности заболевания и по индексу ASDAS-СРБ, который исходно был высоким, что согласуется с данными предыдущих работ [19]. Уровень СРБ как исходно, так и через 2 года после нача-

ла наблюдения был выше у мужчин, чем у женщин, что также соответствует данным других авторов [16, 18]. Следует также отметить, что высокий уровень СРБ у мужчин, включенных в наше исследование, является одним из факторов быстрого структурного прогрессирования аксСпА [29].

Заключение

При анализе клинических проявлений и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ранним аксСпА выявлено, что женщины заболевают позже мужчин, а у последних выше частота носительства HLA-B27, ссрСИ и уровень СРБ. Скорость прогрессирования рентгенологических изменений КПС также выше у лиц мужского пола.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):375–80. doi: 10.1097/bor.0b013e32833ac5cc.0
3. Эрдес ШФ, Румянцев ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилита. 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
4. West HF. Aetiology of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1949;8(2):143–8. doi: 10.1136/ard.8.2.143
5. Gran JT, Ostensen M, Husby G. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1985;12(1):126–9.
6. Baumberger H, Khan M. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the swiss ankylosing spondylitis society (SVMB) [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2017.
7. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717–27. doi: 10.1002/art.24483
8. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with AS? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1415–22. doi: 10.1002/acr.21688
9. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:3096–106. doi: 10.1002/art.38140
10. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(4):239–47. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002
11. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61–6. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4
12. Calin A, Elsworth J, Rigg S, et al. Ankylosing spondylitis: Can analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol*. 1988;15(8):1234–8.
13. Jovani V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, et al. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):174–83. doi: 10.3899/jrheum.160825
14. Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(8):1075–80. doi: 10.1007/s10067-011-1719-0
15. Zarco P, Gonzalez CM, Rodriguez de la Serna A, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Rheumatol Clin*. 2015;11(2):83–9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.04.003
16. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1482–9. doi: 10.1002/acr.22001
17. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, et al. Acute anterior uveitis and other extraarticular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015;8(3):319–25.

18. Webers C, Essers I, Ramiro S, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):419-28. doi: 10.1093/rheumatology/kev340
19. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, et al. The sex influence on response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(2):195-201. doi: 10.3899/jrheum.17666
20. Cansu DU, Calisir C, Savas Yavas U, et al. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(4):557-62. doi: 10.1007/s10067-010-1665-2
21. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):383-7. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8
22. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
23. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowycz WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
24. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
25. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
26. Смирнов АВ, Эрлес 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
27. 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(11):1823-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596
28. Protopopov M, Sieper J, Haibel H, et al. Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):240. doi: 10.1186/s13075-017-1453-3
29. 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(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465

Эндотелиальная дисфункция и нейрогуморальная регуляция артериального давления у больных системной склеродермией

Шилкина Н.П.¹, Юнонин И.Е.¹, Столярова С.А.², Виноградов А.А.¹

¹ФГБОУ ВО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Ярославль, Россия;
²ГБУЗ ЯО
«Центральная
городская больница»,
Ярославль, Россия

¹Yaroslavl State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Yaroslavl, Russia;
²Central City Hospital,
Yaroslavl, Russia

Контакты:

Наталья Петровна
Шилкина;
shilkin39@mail.ru

Contact:

Natalia Shilkina;
shilkin39@mail.ru

Поступила 26.02.19

Цель исследования — изучить влияние дисфункции эндотелия, катехоламинов и ренина на суточный профиль артериального давления (АД) у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. У 25 пациентов, страдающих ССД, проведено определение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови методом J. Hladovec (1978), уровня эндотелина-1, адреналина, норадреналина и ренина плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам выполнено суточное мониторирование АД с расчетом индекса времени, суточного индекса, величины и скорости утреннего подъема АД, а также суточной вариабельности АД.

Результаты и обсуждение. Артериальная гипертензия выявлена у 8 (32%) пациентов с ССД. У всех больных ССД отмечены признаки дисфункции эндотелия, о чем свидетельствуют значительные различия показателей активации эндотелия по сравнению с контрольной группой: средний уровень эндотелина-1 составил $5,8 \pm 2,3$ и $0,48 \pm 0,21$ фмоль/мл ($p < 0,05$), количество десквамированных эндотелиоцитов — $4,50 [3,00; 7,00]$ и $2,10 [1,00; 3,20] \cdot 10^4/\text{л}$ соответственно ($p < 0,05$). Содержание адреналина и норадреналина при ССД было значимо выше, чем в контроле. Отмечались положительные корреляции дисфункции эндотелия и степени повышения АД. Выявлено негативное влияние дисфункции эндотелия на суточный профиль АД с наличием патологических типов night-peaker и non-dipper.

Заключение. В патогенезе развития клинических симптомов ССД, включая артериальную гипертензию, прослеживаются два механизма — эндотелиальная дисфункция и активация симпатoadреналовой системы.

Ключевые слова: системная склеродермия; дисфункция эндотелия; артериальная гипертензия; нейрогуморальная регуляция.

Для ссылки: Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Столярова С.А., Виноградов А.А. Эндотелиальная дисфункция и нейрогуморальная регуляция артериального давления у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):445–451.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND NEUROHUMORAL REGULATION OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Shilkin N.P.¹, Yunonin I.E.¹, Stolyarova S.A.², Vinogradov A.A.¹

Objective: to investigate the effect of endothelial dysfunction, catecholamines, and renin on the diurnal blood pressure (BP) profile in patients with systemic sclerosis (SS).

Subjects and methods. Twenty-five patients with SS underwent determination of the blood count of desquamated endotheliocytes by the method described by J. Hladovec (1978), the plasma levels of endothelin-1 (ET-1), adrenaline, norepinephrine, and renin by enzyme immunoassay. All the patients underwent 24-hour BP monitoring with calculating the time index, daily index, the magnitude and rate of a morning rise in BP, as well as its daily variability.

Results and discussion. Hypertension was detected in 8 (32%) patients with SS. All the patients with SS showed signs of endothelial dysfunction, as evidenced by considerable differences in endothelial activation measures compared with the control group: the mean level of ET-1 was 5.8 ± 2.3 and 0.48 ± 0.21 fmol/ml ($p < 0.05$); the number of desquamated endotheliocytes was $4.50 [3.00; 7.00]$ and $2.10 [1.00; 3.20] \cdot 10^4/\text{l}$, respectively ($p < 0.05$). The levels of adrenaline and norepinephrine in SS were significantly higher than those in the control. There were positive correlations between endothelial dysfunction and the degree of an increase in BP. Endothelial dysfunction was found to have a negative impact on the diurnal BP profile in the presence of pathological types of night-peaker and non-dipper.

Conclusion. Two mechanisms, such as endothelial dysfunction and sympathoadrenal activation, are responsible for the pathogenesis of clinical symptoms of SS, including hypertension.

Keywords: systemic sclerosis; endothelial dysfunction; hypertension; neurohumoral regulation.

For reference: Shilkin NP, Yunonin IE, Stolyarova SA, Vinogradov AA. Endothelial dysfunction and neurohumoral regulation of blood pressure in patients with systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):445–451 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-445-451

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД), — хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованной микроангиопатией, иммунной дисрегуляцией и активацией процессов фиброобразования. Основные клинические признаки ССД обусловлены распространенными

нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов [1–5].

Выделяют три основных патогенетических звена ССД: васкулопатию мелких сосудов, продукцию аутоантител и дисфункцию фибробластов, приводящую к повышенному отложению экстрацеллюлярного матрикса [4]. Васкулопатия обусловлена прежде всего

гипертрофией интимы сосудов и их облитерацией. В дальнейшем отмечается активация В-клеток, которая сопровождается продукцией большого количества аутоантител, таких как антитела к топоизомеразе I и антицентромерные антитела. Они являются биомаркерами ССД и входят в число классификационных критериев. Многие другие антитела связаны с эндотелиальными клетками, в частности с рецептором к эндотелину (ЭТ) типа А и рецептором к ангиотензину II типа I, и способствуют активации или апоптозу эндотелиальных клеток. Обусловленные аутоантителами изменения эндотелиальных клеток вызывают воспалительную клеточную инфильтрацию, продукцию цитокинов и миофибропластическую трансформацию фибробластов и эндотелиальных клеток. Профибротические цитокины запускают продукцию коллагена миофибропластами [6].

Детальный обзор спектра аутоантител при ССД, их клинические ассоциации и прогностическое значение представлены в обзоре Л.П. Ананьевой и Е.Н. Александровой [7]. При этом как серологические маркеры отмечены ССД-аутоантитела к Scl-70 (к топоизомеразе I, центромерам, РНК-полимеразе 3) [3].

В связи с тем что имеет место ускоренное развитие атеросклероза и высокий риск кардиоваскулярных осложнений, в частности артериальной гипертензии (АГ), у больных ревматологического профиля, активацию эндотелия необходимо выявлять на ранних этапах заболевания [8–10].

Доказана связь АГ с аутоиммунитетом и оксидативным стрессом при ревматических заболеваниях (РЗ) [11]. Одним из ведущих методов выявления АГ является суточный мониторинг артериального давления (АД). Отмечено, что данные, полученные при суточном мониторинге АД, теснее связаны со степенью поражения органов-мишеней: массой миокарда левого желудочка, церебральными осложнениями, тяжестью ретинопатии, микро- и макропротеинурией, чем данные традиционных клинических измерений АД [12–14].

Нарушения микроциркуляции и процессы фиброза определяют висцеральные поражения при ССД, в частности склеродермическую кардиопатию. Исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) расценивается как наиболее информативный неинвазивный метод оценки состояния механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, и ВСР является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [15].

Для диагностики ССД ранее использовали критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. В настоящее время апробируются новые классификационные критерии ССД ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., более чувствительные и позволяющие диагностировать заболевание на ранних стадиях [2, 3, 5].

Целью данного исследования является изучение влияния дисфункции эндотелия, катехоламинов и ренина на суточный профиль АД у больных ССД для уточнения механизмов формирования АГ.

Материал и методы

Исследование проведено у 25 пациентов, страдающих ССД, в возрасте от 32 до 62 лет. Для диагностики ССД использовали классификационные критерии ACR 1980 г. Группа кон-

троля была представлена 40 практически здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту с исследованными больными (табл. 1).

У 16 (64%) больных ССД было хроническое, у 9 (36%) – подострое течение заболевания. Большую часть составили больные с умеренной (n=15; 60%) и минимальной (n=9; 36%) степенью активности, в одном случае активность была максимальной. Трофические расстройства кожи отмечались у 13 (52%), трофические язвы на нижних конечностях – у 3 (12%), алопеция – у 10 (40%), ливедо – у 4 (16%) пациентов. Более чем у половины больных (n=15; 60%) диагностирован синдром Рейно, еще у 5 (20%) он был выявлен в анамнезе, в 8 случаях (32%) имела место склеродактилия. Частой жалобой являлись миалгии (n=10; 40%) и артралгии (n=14; 56%). Базальный пневмосклероз отмечен у 5 (20%) больных. АГ наблюдалась в 10 случаях (40%), в двух из них – на фоне поражения почек. У 2 (8%) пациентов имел место миокардиосклероз. В 8 случаях (32%) диагностирован эзофагит, подтвержденный при проведении рентгенологического и/или эндоскопического исследования. Нефропатия (в виде транзиторной протеинурии) выявлена у 4 (16%) больных, однако выраженных изменений почек не было. Вовлечение нервной системы зафиксировано у 8 (32%) пациентов, в трех случаях оно сочеталось с АГ. Повышение СОЭ имело место у 6 (24%), анемия – у 4 (16%), тромбоцитопения – у 7 (28%) больных. На момент обследования 5 (20%) больных получали цитостатики, 9 (36%) – нестероидные противовоспалительные препараты, 6 (24%) – глюкокортикоиды в дозах 5–17,5 мг/сут, в среднем 10,5 мг/сут, 10 (40%) – гипотензивные препараты. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, сердечной, легочной, печеночной и почечной недостаточностью, а также с наличием таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, пороки сердца, с целью исключения влияния на динамику АД.

Для подсчета десквамированных эндотелиоцитов применяли метод J. Hladovec (1978). Иммуноферментный анализ использован для определения содержания ЭТ1. Активность ренина плазмы (нг/мл/ч) оценивали радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов Immuntotech (Чехия) согласно инструкции. Для определения катехоламинов (норадреналина и адреналина) использовали метод, основанный на окислении йодом адреналина и норадреналина с образованием флюоресцирующих продуктов – адренолютина и норадренолютина. Флюоресценция измерялась при длине волны 250 нм при возбуждении светом с длиной волны 360 нм. Расчет осуществляли по калибровочным графикам. Всем пациентам проводились стандартные обследования, в том числе биохимический анализ крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по методу MDRD. Суточное мониторирование АД проводили прибором «Кардиотехника 4000 АД» («Инкарт», Санкт-Петербург) по стандартной методи-

Таблица 1 Общая характеристика больных

Нозологическая форма	Число больных	Возраст, годы, M±m	Давность заболевания, годы, M±m	Пол, n (%)	
				мужчины	женщины
ССД	25	51,65±3,44	16,76±2,44	0	21 (100)
Контрольная группа	40	48,23±2,54	–	14 (35)	26 (65)

ке. Интервалы измерений составили в период бодрствования 15 мин, в период сна — 30 мин. Анализировали среднее, максимальное, минимальное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) за сутки, день, ночь, вариабельность АД в дневное и ночное время. Производили расчет индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ), определяли величину утреннего подъема, скорость утреннего подъема АД и суточную вариабельность АД.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 9.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel. Данные исследований представлены в виде $M \pm \delta$. При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t-тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. В случае ненормального распределения сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи явлений использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

АГ обнаружена у 8 (32%) пациентов с ССД. В ходе исследования при ССД выявлено нарушение функционального состояния эндотелия, о чем свидетельствуют повышение по сравнению с группой контроля уровня ЭТ1 ($5,8 \pm 2,3$ и $0,48 \pm 0,21$ фмоль/мл; $p < 0,05$), и количества десквамированных эндотелиоцитов ($4,50$ [3,00; 7,00] и $2,10$ [1,00; 3,20] $\cdot 10^4$ /л; $p < 0,05$ соответственно; рис. 1).

Уровень адреналина и норадреналина при ССД был значимо выше, чем в контроле ($0,162 \pm 0,07$ и $0,098 \pm 0,028$ мкг/мл; $0,432 \pm 0,18$ и $0,409 \pm 0,14$ мкг/мл соответственно; $p < 0,05$). По уровню альдостерона достоверных различий не было, но отмечалось снижение уровня ренина в крови больных ССД в сравнении с группой здоровых лиц (табл. 2).

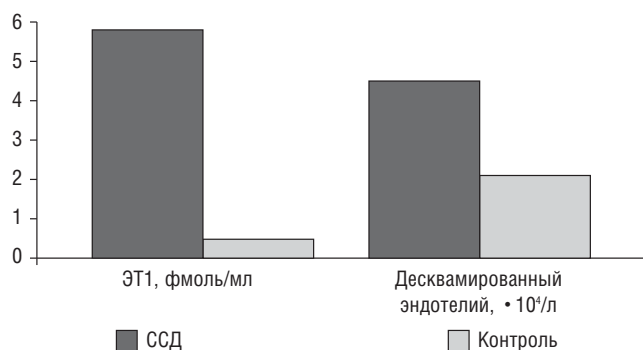


Рис. 1. Показатели функционального состояния эндотелия.

* — $p < 0,05$

Таблица 2 Показатели нейрогуморальной регуляции

Показатель	Больные ССД (n=25)	Контрольная группа (n=25)	p
Ренин, нг/мл/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,18 [0,04; 0,36]	0,45 [0,21; 0,86]	0,05
Альдостерон, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	53,25 [28,11; 68,53]	56,53 [19,23; 87,14]	0,42
Адреналин, мкг/мл, $M \pm \delta$	$0,162 \pm 0,07$	$0,098 \pm 0,028$	0,01
Норадреналин, мкг/мл, $M \pm \delta$	$0,432 \pm 0,18$	$0,409 \pm 0,14$	0,05

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между показателями функции почек, функциональным состоянием эндотелия и уровнем катехоламинов в плазме крови: увеличение количества десквамированного эндотелия связано с более высоким уровнем креатинина в крови (коэффициент корреляции $r = 0,53$; $p < 0,05$), а концентрации адреналина и норадреналина положительно коррелировали с уровнем мочевины в крови у пациентов с ССД (коэффициенты корреляции $r = 0,85$ и $r = 0,85$; $p < 0,05$).

При сопоставлении результатов суточного мониторинга АД обращает на себя внимание достоверное повышение вариабельности САД и ДАД в дневные часы, индекса нагрузки давлением САД днем, среднего ДАД в дневные часы у больных ССД по сравнению с группой контроля. Величина утреннего подъема САД, максимальное САД днем значительно превышали значения данных показателей в контрольной группе (табл. 3).

У 2 (13%) пациентов с ССД выявлена ночная гипертония — night-peaker (СИ отрицательный), которая отсутствовала в группе контроля. Нормальное снижение АД в ночные часы — dipper (СИ=10–20%) — в группе ССД зафиксировано в 12 (48%), в контроле — в 32 случаях (80%); 4 (16%) больных и 8 (20%) здоровых лиц имели чрезмерное ночное падение АД — over-dipper (СИ >20%). Недостаточное снижение АД в ночные часы наблюдалось у 7 (28%) пациентов — non-dipper (СИ=0–10%) — и не выявлено в группе контроля (рис. 2).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил положительные корреляции возраста пациентов с ССД с величиной, скоростью утреннего подъема ДАД, средними значениями, вариабельностью САД днем и ночью (r соответственно 0,51; 0,31; 0,53; 0,38; 0,38; 0,56; $p < 0,05$). Коэффициент корреляции (r) составил 0,53 ($p = 0,02$) для индекса площади САД днем и 0,58 ($p = 0,01$) — для индекса времени САД ночью. Наблюдались положительные корреляции между длительностью заболевания и вариабельностью САД днем и ДАД ночью ($r = 0,53$ и $r = 0,32$; $p < 0,05$ соответственно). Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между длительностью заболевания и индексом времени ДАД в дневные часы ($r = 0,57$ при $p = 0,03$). Наблюдалось также снижение СИ при нарастании концентрации креатинина в крови (рис. 3). Вариабельность АД достоверно повышалась при нарастании уровня мочевины в крови и снижении СКФ. Среднесуточные показатели АД положительно коррелировали с концентрацией креатинина в крови больных ССД ($r = 0,96$, $p < 0,05$ — для среднего АД днем; $r = 0,98$, $p < 0,05$ — для среднего АД ночью).

При увеличении содержания циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ССД отмечалось повышение дневной вариабельности САД ($r = 0,61$, $p = 0,04$). Значение СИ ДАД положительно коррелировало с концентрацией адреналина в плазме ($r = 0,67$; $p = 0,03$). Наблюдалось повышение средних цифр АД днем при увеличении содержания ЭТ1 в крови пациентов с ССД ($r = 0,51$; $p = 0,04$). Достоверных взаимосвязей между содержанием ренина, альдостерона, адреналина, норадреналина и показателями нагрузки давлением у больных ССД не обнаружено.

Обсуждение

Течение сосудистых поражений при различных заболеваниях как ревматологического, так и неревматологического профиля определяет состояние эндотелия. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Предполагается патогенетическая связь нарушений функции эндотелия, процессов атероматоза и системного воспаления при РЗ. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [16].

Известно, что увеличение содержания ЭТ считается маркером тяжести сосудистого поражения при ССД. Влияя на гладкомышечные клетки и фибробласты, ЭТ вызывает мощный вазоспазм за счет сокращения и пролиферации клеток, а также чрезмерного фиброобразования. Нарушения в системе ЭТ, в частности его гиперпродукция, способствуют прогрессированию васкулопатии [17, 18].

Повышение уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции (кровоток-зависимой вазодилатации и ЭТ1) и тяжелое поражение мелких сосудов можно рассматривать в качестве предикторов возникновения новых дигитальных язв, что было подтверждено I. Silva и соавт. [19] в 3-летнем наблюдении за 77 больными ССД.

В ходе настоящего исследования получены аналогичные результаты: выявлено значимое повышение уровня ЭТ1 и количества десквамированных эндотелиоцитов, наиболее выраженное у больных с дигитальными язвами, что подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе язвообразования у больных ССД.

В последние годы появились новые данные о роли эндотелиальных микрочастиц (ЭМЧ), определяемых методом проточной цитометрии, в активации и поражении эндотелия. Выявлена выраженная ассоциация между ЭМЧ и периваскулярным воспалением, что позволяет использовать ЭМЧ как потенциальный маркер ССД и применять его для мониторинга эффективности терапии больных ССД с феноменом Рейно [20].

Доказана роль сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецептора 2-го типа (СЭФРР2) у больных ССД. Повышенное содержание указанных факторов тесно связано с клиническими проявлениями, что, по данным Р.Т. Алекперова и соавт. [21], указывает на патогенетическую роль оси СЭФР/СЭФРР2 при этом заболевании.

Определение уровня СЭФР рекомендуется использовать для оценки выраженности дисфункции эндотелия у больных ССД, а исследование концентрации интерлейкина 6 может применяться для контроля степени прогрессирования склероза [22, 23].

В настоящее время начальным звеном патогенеза ССД считают васкулопатию — спастическое повышение сосудистого тонуса и повреждение эндотелия. Хроническая ишемия окружающих тканей вызывает избыточное отложение коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в коже и внутренних органах [24].

Как известно, ССД характеризуется мультиорганным фиброзом преимущественно за счет активации миофибробластов. По данным М. Manetti и соавт. [25], эндотелиально-мезенхимальное взаимодействие сопровождается потерей эндотелиальными клетками их специфической морфологии и приобретением свойств миофибробластов, что было выявлено у больных ССД и подтверждено в экспериментах на двух моделях мышей. Полученные результаты позволили авторам определить ведущую роль эндотелиально-мезенхимального взаимодействия в патогенезе связи эндотелиальной дисфункции и развития фиброза дермы.

Таблица 3 Показатели суточного мониторинга АД

Показатель	Больные ССД (n=25)	Контрольная группа (n=25)	p
Суточный индекс САД, %, М±δ	10,65±7,44	12,80±5,84	0,26
Суточный индекс ДАД, %, М±δ	13,89±6,54	14,35±5,32	0,48
Утренний подъем САД, мм рт. ст., М±δ	37,7±13,7	25,20±13,63	0,05**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст. в час, М±δ	8,21±4,38	6,86±2,91	0,12
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст., М±δ	31,9±12,1	26,54±8,85	0,28
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст. в час, М±δ	8,22±5,45	6,45±2,84	0,15
Среднее САД днем, мм рт. ст., М±δ	113,65±15,48	112,9±9,64	0,99
Максимальное САД днем, мм рт. ст., М±δ	150,94±17,76	131,20±14,63	0,001**
Минимальное САД днем, мм рт. ст., М±δ	85,65±16,34	90,68±15,31	0,22
Среднее ДАД днем, мм рт. ст., М±δ	69,71±6,90	74,86±11,23	0,04**
Максимальное ДАД днем, мм рт. ст., М±δ	92,00±10,52	91,87±9,91	0,73
Минимальное ДАД днем, мм рт. ст., М±δ	50,47±9,04	53,47±14,82	0,26
Вариабельность САД днем, %, М±δ	15,61±4,05	09,67±3,86	0,003**
Вариабельность ДАД днем, %, М±δ	9,85±1,83	8,19±2,23	0,03**
Индекс времени САД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0; 16]	0 [0; 4,5]	0,05**
Индекс времени ДАД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 7,0]	0 [0; 3,0]	0,34
Индекс площади САД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 4,0]	0 [0; 4,0]	0,42
Индекс площади ДАД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 0,25]	0 [0; 5,1]	0,89
Среднее САД ночью, мм рт. ст., М±δ	102,82±18,28	101,21±8,67	0,88
Максимальное САД ночью, мм рт. ст., М±δ	126,24±23,54	116,91±10,71	0,15
Минимальное САД ночью, мм рт. ст., М±δ	82,53±21,71	86,71±9,92	0,6
Среднее ДАД ночью, мм рт. ст., М±δ	59,00±5,63	60,55±6,73	0,15
Максимальное ДАД ночью, мм рт. ст., М±δ	71,71±8,84	77,20±8,81	0,18
Минимальное ДАД ночью, мм рт. ст., М±δ	47,82±6,38	48,32±5,97	0,87
Вариабельность САД ночью, %, М±δ	10,82±4,21	9,12±3,01	0,25
Вариабельность ДАД ночью, %, М±δ	7,02±2,42	7,52±3,44	0,42
Индекс времени САД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 16]	0 [0; 7,0]	0,16
Индекс времени ДАД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]	0 [0; 5,0]	0,52
Индекс площади САД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,98 [0; 5]	0 [0; 5,0]	0,65
Индекс площади ДАД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 0]	0 [0; 1,0]	0,25

Примечание. ** – p<0,05.

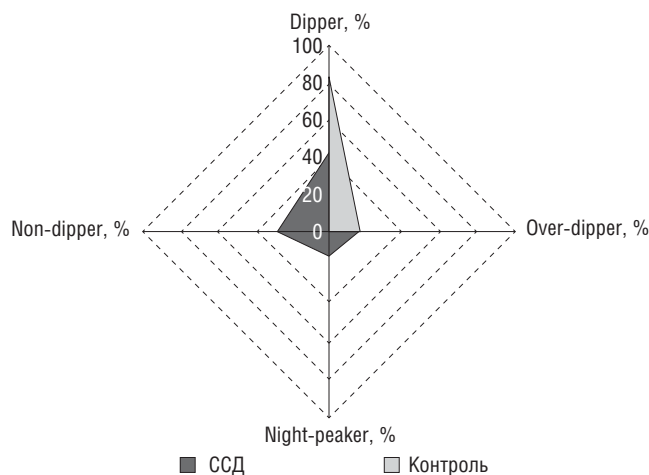


Рис. 2. Типы суточного профиля АД, %. * – $p < 0,05$

Представлены новые сведения о молекулярном взаимодействии между эндотелиальной и нервной системами в патогенезе ССД. Е. Romano и соавт. [26] установили, что нарушения механизмов нейроэндотелиального контроля, затрагивающие как эндотелиальные клетки, так и периферические нервные волокна, играют важную роль в возникновении синдрома Рейно и развитии периферической микроангиопатии. Было показано, что эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы для молекул аксонального транспорта. Авторы впервые выдвигают постулат о роли повреждения механизма нейроэндотелиального контроля в патогенезе ССД.

В проведенном нами исследовании отмечено повышение концентрации катехоламинов — адреналина и норадреналина, что можно рассматривать как активацию симпатoadrenalной системы. Ранее Р.Н. Dessein и соавт. [27] при обследовании 34 больных ССД отмечали повышение содержания катехоламинов (адреналина, норадреналина и допамина) и АД у 82% больных. Уровень адреналина в 18 раз превышал показатели группы контроля. Был сделан вывод о гиперактивности симпатической нервной системы при ССД, особенно на ранних стадиях болезни.

Повышения уровня ренина у больных ССД нами не выявлено, но в исследование были включены больные без значимой патологии почек, с I–II степенью активности заболевания. Ранее нами были опубликованы данные о гетерогенности патогенеза АД при некоторых РЗ, в частности о роли гиперренинемии при системной красной волчанке [28].

Описаны склеродермические ренальные кризы (СРК) — редкие, но потенциально угрожающие жизни осложнения, которые поражают от 2 до 15% больных ССД. Осложнение типично для больных с ранним, быстро прогрессирующим, диффузным поражением кожи. СРК встречаются обычно в течение первых 3–5 лет от начала болезни, характеризуются острым симптоматическим подъемом АД, повышением уровня креатинина, олигурией и тромботической микроангиопатией приблизительно у 50% больных. Если не происходит восстановления функции почек после лечения, в частности ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, то эти больные являются кандидатами на трансплантацию почек [29].

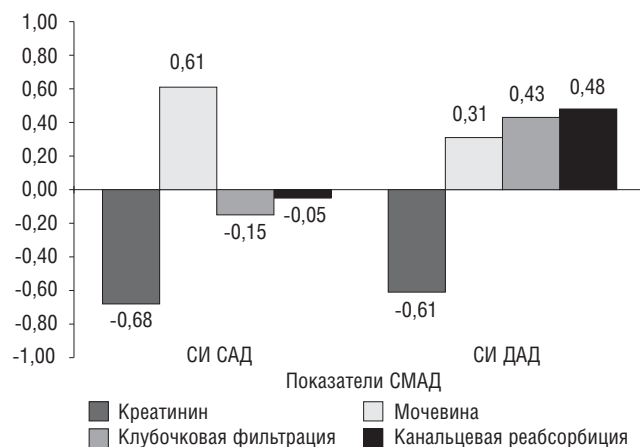


Рис. 3. Зависимость между показателями суточного мониторинга АД и компонентами нейрогуморальной регуляции у больных ССД. * – $p < 0,05$

При обследовании 60 больных ССД D. Si Ahmed Bouali и соавт. [30] у 16 (26,7%) из них выявили АД, связанную у 12 больных с поражением почек: СРК ($n=5$), хронической почечной недостаточностью после СРК ($n=4$) и сосудистой нефропатией ($n=3$). У 4 пациентов диагностировали эссенциальную гипертензию.

Следует отметить, что прогноз ССД во многом зависит от сроков начала адекватной терапии [3]. В настоящее время, по обновленным рекомендациям EULAR, открываются новые перспективы для лечения ССД, в частности появилась возможность использования новых групп препаратов при множественных дигитальных язвах в случае неэффективности других вазодилататоров [31]. Разрешен к применению бозентан — двойной антагонист эндотелиновых рецепторов, ингибитор ЭТ1. Воздействуя на рецепторы ЭТ, препарат способствует вазодилатации и обратному ремоделированию сосудов [17, 32, 33]. Экспериментальные исследования С. Corallo и соавт. [34] подтвердили, что бозентан и мацитентан предотвращают эндотелиально-мезенхимальное взаимодействие при ССД. У пациентов с легочной АД, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, апробирован траклир — ингибитор рецепторов ЭТ1. Дана оценка препарату как высокоэффективному и безопасному [35].

Как было сказано выше, характерной чертой микроангиопатии при ССД является нарушение процессов ангиогенеза, необходимого для восстановления кровотока в участках ишемии. По данным Т.А. Невской и соавт. [36], наличие эндотелиальных клеток-предшественников в крови со снижением их числа по мере прогрессирования заболевания было достоверно взаимосвязано с развитием эндотелиальной дисфункции, морфологическими признаками редукции сосудов и увеличением числа патологически измененных капилляров. Авторы считают, что одним из методов коррекции таких нарушений может являться имплантация аутологичных стволовых клеток.

Французское многоцентровое когортное исследование, проведенное с 2000 по 2013 г. и включающее 625 больных ССД, позволило выявить прогностические факторы заболевания [37]. В их число входят: возраст при постановке диагноза старше 60 лет, диффузный кожный

субтип, СРК, тяжелая одышка, форсированная жизненная емкость легких и диффузионная способность легких для окиси углерода <70%, анемия, уровень С-реактивного белка >8 мг/л. Прогностическую значимость имеют также телеангиэктазии, результат оценки по 6MWD (модифицированной кожной шкале Rodnan), поражение клапанов сердца, спектр аутоантител, наличие злокачественных новообразований.

Заключение

Таким образом, в патогенезе развития клинических симптомов ССД, включая АГ, прослеживаются два механизма — эндотелиальная дисфункция и активация симпатoadrenalовой системы. В то же время обращает на себя внимание отсутствие гиперренинемии, что, вероятно, исключает прямую роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии АГ на этапе отсутствия выраженной патологии почек у рассматриваемой категории больных. Безусловно, подобное заключение требует дальнейшего исследования. Роль катехоламинов и дисфункции

эндотелия в патогенезе повышения уровня АД, у больных ССД подтверждают их тесные корреляции с такими параметрами суточного мониторинга АД, как вариабельность АД и скорость его утреннего повышения, которые рассматриваются как предикторы сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных. Не исключается и значение эндотелиальной дисфункции и гиперсимпатикотонии как прогностических факторов развития АГ при ССД.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):39-45 [Guseva NG. Systemic sclerosis: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):39-45 (In Russ.)].
2. Ананьева ЛП. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):539-44 [Ananyeva LP. New classification criteria for scleroderma systematica (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):539-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1546
3. Конева ОА, Овсянникова ОБ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):361-6 [Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Assessment of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(4):361-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-361-366
4. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis: visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1212-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh671
5. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria For Systemic Sclerosis: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
6. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments. *Immunol Res*. 2017 Aug;65(4):790-7. doi: 10.1007/s12026-017-8926-y
7. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
8. Бутусова СВ, Шилкина НП. Ранняя диагностика поражения эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом. Врач. 2014;(5):67-9 [Butusova SV, Shilkina NP. Early diagnosis of endothelial lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Vrach*. 2014;(5):67-9 (In Russ.)].
9. Klimek E, Skalska A. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:ID681635. doi: 10.1155/2014/681635
10. Routledge FS, Hinderliter AL. Endothelial function in postmenopausal women with nighttime systolic hypertension. *Menopause*. 2015;8:857-63. doi: 10.1097/GME.0000000000000405
11. Small HY, Migliatino S, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018 Sep;125:104-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085
12. Weber T, Wassertheurer S. Relationship between 24-hour ambulatory central blood pressure and left ventricular mass — a prospective multicenter study. *J Hypertens*. 2016;34 Suppl. 1):Abstract Book: 210-11.
13. Реброва НВ, Анисимова ЕА, Саркисова ОЛ и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и без нее. Терапевтический архив. 2015;87(4):24-9 [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015;87(4):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587424-29
14. Chen CT, Li Y. Association between ambulatory systolic blood pressure during the day and asymptomatic intracranial arterial stenosis. *J Hypertens*. 2014;63:61-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01838
15. Черемухина ЕО, Ананьева ЛП, Новикова ДС, Алекперов РТ. Вариабельность сердечного ритма при системной склеродермии. Клиническая фармакология и терапия. 2015;24(1):61-5 [Cheremukhina EO, Anan'eva LP, Novikova DS, Alekperov RT. Heart rate variability in systemic scleroderma. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2015;24(1):61-5 (In Russ.)].
16. Хусаинова ДК, Трегулов ЮЭ, Салихов ИГ и др. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(3):27-32 [Khusainova DK, Tregulov YuE, Salikhov IG, et al. Endothelial dysfunction and arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(3):27-32 (In Russ.)].

17. Старовойтова МН, Десинова ОВ. Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):777-81 [Starovoitova MN, Desinova OV. Therapy for digital ulcers in patients with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):777-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-777-781
18. Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:303. doi: 10.1007/s11926-012-0303-1
19. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, et al. Endothelial dysfunction, microvascular damage and ischemic peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;66 (2):117-30. doi: 10.3233/CH-150044
20. Jung C, Drummer K, Oelzner P, et al. The association between endothelial microparticles and inflammation in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon as detected by functional imaging. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61(3):549-57. doi: 10.3233/CH-151956
21. Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Черкасова МВ. Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):569-73 [Aleksperov RT, Ananyeva LP, Cherkasova MV. Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):569-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-569-573
22. Ребров АП, Патрикеева ДА, Захарова НБ и др. Диагностическое значение определения факторов ангиогенеза и показателей цитокинового состава в сыворотке крови и в моче у пациентов с системной склеродермией. Терапевтический архив. 2014;(5):19-25 [Rebrov AP, Patrikeeva DA, Zakharova NB, et al. Diagnostic value of determining angiogenesis factors and cytokine composition indicators in serum and urine in patients with systemic scleroderma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;(5):19-25 (In Russ.)].
23. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, et al. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmune Rev*. 2011;10(10):641-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019
24. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557-67. doi: 10.1172/JCI31139
25. Manetti M, Romano E, Rosa I, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):924-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210229. Epub 2017 Jan 6.
26. Romano E, Rosa I, Fioretto BS, et al. A new avenue in the pathogenesis of systemic sclerosis: the molecular interface between the endothelial and nervous systems. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;11 [Epub ahead of print].
27. Dessein PH, Joffe BI, Metz RM, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Arthritis Rheum*. 1994 Jan;37(1):67-74.
28. Шилкина НП, Савина ЖЕ, Юнонин ИЕ. Гиперрениновые формы артериальной гипертензии при системной красной волчанке и их коррекция. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2, прил.1):139-40 [Shilkina NP, Savina ZhE, Yunonin IE. Hyperrenin forms of arterial hypertension in systemic lupus erythematosus and their correction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2 Suppl.1):139-40 (In Russ.)].
29. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Nov;12(11):678-91. doi: 10.1038/nrneph.2016.124
30. Si Ahmed-Bouali D, Bouali F, Haddoum F, et al. Hypertension in scleroderma: A vital emergency. *Ann Cardiol Angeiol*. 2015;64(3):192-8. doi: 10.1016/j.ancard.2015.04.009
31. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
32. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerenic M, for the RAPIDS-1 study group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93. doi: 10.1002/art.20676
33. Кляус НА, Симакова МА, Маслянский АЛ, Моисеева ОМ. Поиск клинических предикторов легочной гипертензии у пациентов с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):586-90 [Klyaus NA, Simakova MA, Maslyansky AL, Moiseeva OM. Search for clinical predictors of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):586-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-586-590
34. Corallo C, Cutolo M, Kahaleh B, et al. Bosentan and macitentan prevent the endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) in systemic sclerosis: in vitro study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 6;18(1):228. doi: 10.1186/s13075-016-1122-y
35. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Первый российский опыт применения ингибитора рецепторов эндотелина 1 траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):22-7 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. The first Russian experience with the endothelin 1 receptor inhibitor traclir used in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):22-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-515
36. Невская ТА, Ананьева ЛП, Быковская СЮ и др. Нарушения ангиогенеза и клеточные методы их коррекции при системной склеродермии. В кн.: V съезд ревматологов России: Сб. мат. съезда (тезисы). Москва; 2009 [Nevskaya TA, Anan'eva LP, Bykovskaya SYu, et al. Angiogenesis disorders and cellular methods for their correction in systemic scleroderma. In: *V's'ezd revmatologov Rossii: Sb. mat. s'ezda (tezisyy)* [V congress of rheumatologists of Russia: Collection of materials of the congress (theses)]. Moscow; 2009 (In Russ.)].
37. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and metaanalysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:86 doi: 10.1186/s13075-019-1867-1

Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные

Насонов Е.Л.^{1,2}, Авдеева А.С.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

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
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:

Анастасия Сергеевна
Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:

Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 01.06.19



Насонов Е.Л. –
научный руководитель
ФГБНУ «НИИР
им. В.А. Насоновой»,
академик РАН,
профессор,
докт. мед. наук



Авдеева А.С. –
научный сотрудник
лаборатории стандартизации
терапии ревматических заболеваний
ФГБНУ «НИИР
им. В.А. Насоновой»,
канд. мед. наук

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям. В обзоре рассмотрены современные представления о роли интерферонов типа I в иммунопатогенезе ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки, и новые возможности персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; интерфероны типа I; интерфероновый «автограф»; системная красная волчанка.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–461.

IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES ASSOCIATED WITH TYPE I INTERFERON: NEW EVIDENCE

Nasonov E.L.^{1,2}, Avdeeva A.S.¹

Immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRDs) are a large group of pathological conditions with impaired immunological tolerance to autogenous tissues, leading to inflammation and irreversible organ damage. The review discusses current ideas on the role of type I interferons in the immunopathogenesis of IIRDs, primarily systemic lupus erythematosus, and new possibilities for personalized therapy.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases; type I interferons; interferon signature; systemic lupus erythematosus.

For reference: Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):452–461 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная с клинико-патогенетической точки зрения группа системных хронических болезней человека, общий механизм развития которых связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям (аутоантигенам), характеризующиеся хроническим воспалением и прогрессирующим необратимым наруше-

нием функции внутренних органов [1, 2]. Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена (СШ), идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), системной склеродермии (ССД) и ревматоидного артрита (РА), особое внимание привлекают нарушения регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I [3–7].

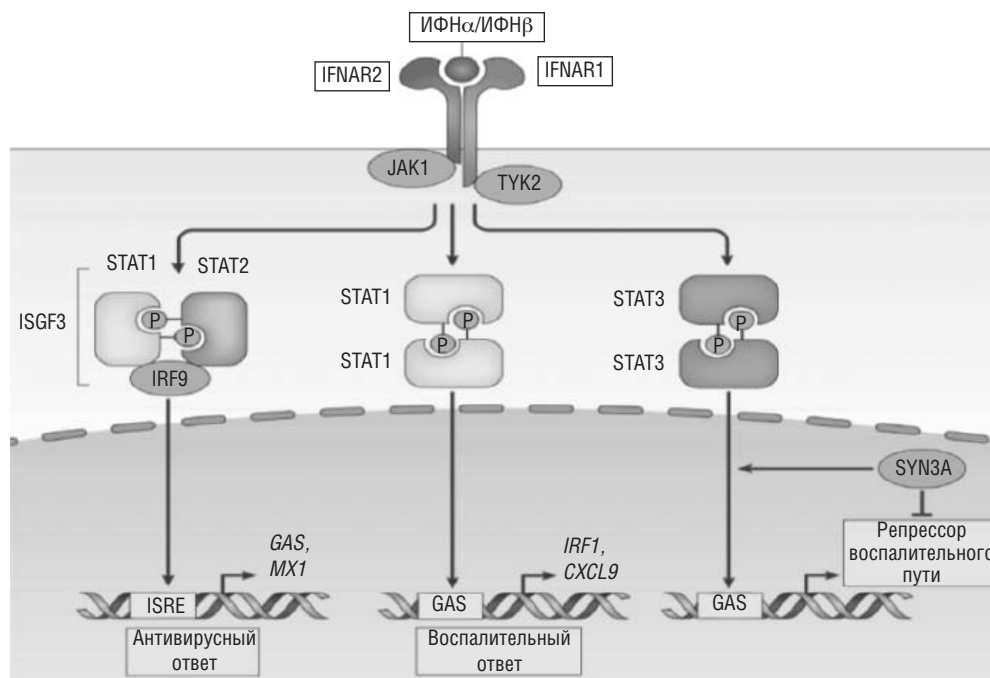


Рис. 1. Сигнальный путь ИФН типа I. IFGF3 – ИФН-стимулированный фактор 3, ISRE – ИФН-стимулированный ответ, IFR9 – ИФН-регулирующий фактор 9, GAS – гамма-активированная последовательность, SIN3A-SIN3 – гомолог регулятора транскрипции, CXCL9 – лиганд 9 CXC хемокинов, JAD – 2'5'-олигоаденилат синтетаза, MX1 – ИФН-индуцированный GTP-связывающий белок 1, P – фосфат

Напомним, что ИФН включает большую группу цитокинов, которые, с одной стороны, подавляют репликацию вирусов и координируют врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ [8], а с другой – могут принимать участие в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления [9]. ИФН подразделяются на три семейства, которые в зависимости от структуры, механизмов регуляции их синтеза и клеточных эффектов классифицируются как ИФН типа I, ИФН типа II и ИФН типа III. ИФН типа I включает 17 молекулярных субтипов, в том числе 13 субтипов ИФН α , а также ИФН β , ИФН κ и ИФН ω . В организме человека ИФН типа I является паракринным и аутокринным «регулятором» многообразных биологических процессов – модуляции врожденного и приобретенного иммунитета, подавления клеточной пролиферации и репликации вирусом. Примечательно, что, несмотря на ограниченное структурное сходство, все субтипы ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon-alpha/beta receptor – IFNAR), состоящим из одной цепи ИФН α -рецептора (IFNAR1) и одной цепи ИФН β -рецептора (IFNAR2), который относится к рецепторам цитокинов типа II, ассоциированных с сигнальным путем JAK-STAT (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription). Связывание ИФН типа I с внеклеточным доменом IFNAR1/2 приводит к конформационным изменениям внутриклеточной части рецептора и формированию рецепторного «троичного» (ternary) комплекса, участвующего в передаче ИФН-опосредованного внутриклеточного сигнала, в реализации которого ключевую роль играют ассоциированные с рецептором JAK1 и TYK2 (tyrosine kinase 2). Их активация вызывает фосфорилирование и димеризацию STAT, димеризацию и сборку IFGS3 (Interferon-stimulated gene 3) комплекса,

состоящего из STAT1, STAT2 и IRF9 (Interferon regulatory factor 9). Затем ISGF3 проникает в ядро клетки и активирует ISRE (IFN stimulated response element), который регулирует экспрессии широкого спектра (>500) ИФН-стимулированных генов (IFN-stimulated genes – ISGs), обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Активация IFNAR способствует аутоамплификации синтеза ИФН типа I (рис. 1). Другие сигнальные пути – MAPK и P3/AKT – также могут активироваться IFNAR в кооперации с JAK/STAT (или независимо) и индуцировать экспрессию ISGs. Таким образом, ИФН-опосредованная сигнализация контролируется на нескольких уровнях: интернализация рецепторов; регуляция активации JAK/STAT; активация JAK/STAT-независимых сигнальных путей; регуляция промоторных элементов. В целом, развитие ИБРЗ характеризуется быстрым массивным синтезом ИФН типа I, ассоциирующимся с обострением заболеваний и повреждением тканей. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature – IFNGS) [8, 10]. Анализ экспрессии IFNGS в различных клеточных популяциях и тканях у пациентов с ИБРЗ в сравнительном аспекте [50], наряду с совершенствованием и стандартизацией методов определения IFNGS, а также концентрации самого ИФН α в биологических жидкостях, имеет важное значение для расшифровки вклада интерферон-зависимых механизмов в патогенез ИБРЗ и персонализации терапии, связанной с применением лекарственных препаратов, специфически ингибирующих синтез или активность ИФН. Следует также подчеркнуть, что, хотя физиологическое (и патофизиологическое) значение «продуктов» ряда ISGs изучено достаточно хорошо и связано с программами защиты от виру-

сов и жизнедеятельностью клеток (ангиогенез, апоптоз, клеточная пролиферация), роль большинства из них до конца не ясна и является предметом интенсивных исследований. На клеточном уровне основные иммунные эффекты ИФН типа I, которые потенциально могут иметь патогенетическое значение в развитии ИВРЗ [7, 11], суммированы в табл. 1.

Основными («профессиональными») клетками, синтезирующими ИФН α , являются плазмцитоподобные дендритные клетки (пДК), для которых характерна конститутивная экспрессия важного ИФН-регулирующего фактора (interferon regulatory factor – IRF), IRF7, в то время как ИФН β продуцируется большинством ядросодержащих клеток (фибробласты, эпителиальные клетки, макрофаги, ДК, синовиоциты). Синтез ИФН типа I индуцируется вирусами, бактериями или экзогенными и эндогенными нуклеиновыми кислотами (НК), которые реагируют с паттерн-распознающими рецепторами: Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR) 3, 7 и 9 и цитозольные «сенсоры» НК. К последним относятся RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors) – «сенсоры» РНК, cGAS (cyclic GMF-AMP synthase) – «сенсоры» ДНК, ALS (AIM2-like receptors) – цитозольная ДНК. Отличительной характеристикой пДК является способность к поглощению вирусных НК, а также иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, посредством Fc-рецепторов, в частности Fc γ RIIA (НК-содержащие ИК), которые затем подвергаются эндоцитозу и связываются с эндосомальными TLR7/TLR8 и TLR9 («сенсоры» односпиральной РНК и ДНК соответственно). Все эти молекулы активируют трансмембранный белок STING (stimulator of interferon gene), локализующийся в митохондриальной мембране эндоплазматического ретикулума, а также MAVS (mitochondrial antiviral-signaling protein), которые в свою очередь вызывают фосфорилирование и транслокацию IRF-3 и IRF-7 в ядро и активацию сигнального пути фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и других регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов [10].

Важная роль ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ подтверждена в экспериментальных исследованиях на мышах со спонтанно развивающейся волчаночно-подобной патологией (NZB/NZWf1, MRL), у пациентов с наследственными моногенными интерферопатиями (синдром

Aicardi–Goutieres и др.) [11] и, в последние годы, при ИВРЗ, которые рассматриваются как опосредованные ИФН типа I аутоиммунные заболевания [4, 6]. Доказательством общности зависимых от ИФН типа I патогенетических механизмов при этих заболеваниях являются следующие факты [12–14].

- «Перекрещивающийся» фенотип (поражение кожи, ЦНС, кожный васкулит, волчаночно-подобные проявления) при моногенных интерферопатиях типа I и ИВРЗ, несмотря на различия в генотипе.
- Обнаружение IFNGS, коррелирующее с клиническими проявлениями и аутоиммунными нарушениями при ИВРЗ.
- Предварительные данные об эффективности ингибиторов ИФН α при ИВРЗ.
- Развитие широкого спектра «аутоиммунных» нарушений у пациентов, получающих терапию ИФН α по поводу вирусной инфекции или злокачественных новообразований.

Патогенная роль ИФН α наиболее хорошо доказана при СКВ, классическом органонеспецифическом аутоиммунном заболевании, при котором развитие генерализованного иммунного ответа против собственных НК и НК-связывающих белков, накапливающихся в кровяном русле на фоне нарушения их клиренса, приводит к развитию системного аутоиммунного воспаления [15, 16]. В то же время следует обратить внимание на чрезвычайную гетерогенность клинических проявлений СКВ, которая находит свое отражение в разнообразии механизмов иммунопатогенеза на генетическом, транскриптомном, клеточном и организменном уровнях, что необходимо принимать во внимание при изучении клинического значения биомаркеров, в том числе IFNGS и его компонентов, при этом заболевании.

ИФН типа I и НК-содержащие ИК усиливают «чувствительность» нейтрофилов пациентов с СКВ к нетозу (или апоптозу), приводя к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps), содержащих HMGB1 (high-mobility group protein B1), LL37 (антимикробный пептид), гистоны и ДНК, в свою очередь индуцирующие синтез ИФН α пДК [17]. Другими «индукторами» синтеза ИФН типа I при СКВ являются U1 и Y1 РНК, которые связываются с 70K-, Sm- и Ro60-аутоанти-

Таблица 1 Общая характеристика и иммунные эффекты ИФН типа I

Цитокин	Структура	Молекулярная масса	Рецептор	Клеточные источники	Клеточные мишени	Основные эффекты
ИФН α , ИФН β	Гомодимер	15–21 кДа (ИФН α), 22 кДа (ИФН β)	IFNAR	ПДК, в меньшей степени – другие ядро-содержащие клетки	Все клетки, экспрессирующие IFNAR	ЕК-клетки – усиление цитолитической активности Макрофаги – усиление внутриклеточного «киллинга» патогенов и экспрессия костимуляторных молекул ДК – созревание, усиление презентации антигенов Плазмцитоподобные ДК – усиление синтеза ИФН типа I, накопление в лимфатических узлах CD4+ Т-клетки – увеличение выживаемости, поляризация иммунного ответа по Th1-типу, экспрессия ИЛ12-рецепторов, образование клеток памяти CD8+ цитотоксические Т-клетки – усиление цитотоксичности, ингибция апоптоза Регуляторные (рег) Т-клетки – подавление активности T _{рег} Th17-клетки – поляризация иммунного ответа по Th17-типу и синтез ИЛ17 В-клетки – усиление дифференцировки плазматических клеток, синтеза антител и образование клеток памяти Эндотелиальные клетки – индукция апоптоза, ослабление регенерации

Примечание. ЕК-клетки – естественные киллерные клетки, ДК – дендритные клетки.

генами, а их уровень коррелирует с активностью СКВ и IFGs [18], а также РНК геномные эндогенные ретровирусы [19] и сывороточные экзосомы (микроскопические внеклеточные везикулы, участвующие в регуляции иммунитета) [20]. ИФН α является преобладающим циркулирующим ИФН типа I в сыворотке пациентов с СКВ, а гиперэкспрессия ISGs в мононуклеарных клетках периферической крови отмечается у 60–80% больных [21, 22]. Высокий уровень циркулирующего ИФН α (или IFNGS) коррелирует с наличием анти-Ro/SSA и анти-РНП [23], с «тяжестью» СКВ [24], выявляется у пациентов до постановки диагноза СКВ [25] и у кровных родственников пациентов с СКВ [26, 27], ассоциируется с развитием СКВ в группах риска [28]. Интересно, что синтез естественных аутоантител к ИФН α связан с более «мягким» течением СКВ [29]. Поскольку выраженность гиперпродукции ИФН типа I не всегда коррелирует с активностью СКВ и риском развития обострений [30–33], предполагается, что ИФН типа I может иметь более важное значение в дебюте, чем в развернутой стадии заболевания, при которой активность СКВ связана с патогенными эффектами других «провоспалительных» цитокинов, не зависящих от активации ISGs [34]. Идентифицировано большее число полиморфизмов генов, участвующих в сигнализации ИФН типа I, ассоциированных с риском развития СКВ [35], среди которых наиболее значимым является гаплотип IRF5 [36, 37]. К другим генетическим факторам относятся TYK2 и STAT4 [38], которые, наряду с IRF5, играют важнейшую роль в синтезе и сигнализации ИФН типа I. Наряду с СКВ, полиморфизм IRF5 ассоциируется с высоким уровнем циркулирующего ИФН I типа и повышенным риском развития РА, болезни Шегрена, ювенильного артрита [39–42]. При СКВ с «ранним началом» выявлена новая гомозиготная мутация с «потерей функции» (loss-of-function) гена комплемента 1R, которая характеризуется снижением концентрации комплемента и выраженной активацией синтеза ИФН типа I [43]. К другим недавно выявленным генетическим факторам, ассоциирующимся с активацией ИФН типа I при СКВ, относятся полиморфизмы гена пурин нуклеозид фосфатазы [44, 45] и дефектной формы субъединицы интегрин альфа М (CD11b) [46]. Анализ эпигенетических изменений в CD4+ Т-лимфоцитов пациентов с СКВ выявил стойкое гипометилирование некоторых ISGs, ассоциирующихся с гиперреактивностью CD4+ лимфоцитов [47]. В регуляции синтеза ИФН при СКВ принимают участие микро-РНК (miR451a и miR-302d) [48, 49].

Ведется поиск биомаркеров, более доступных для клинической практики, чем определение IFNGS. Например, имеются данные о том, что концентрация галектина-9 хорошо коррелирует со значениями индекса ISGs [50]. Перспективным ИФН-регулируемым биомаркером является SIGLEC-1 (sialic acid binding Ig-like lectin 1) – молекула клеточной адгезии, участвующая в противоинфекционном иммунитете. Установлено, что увеличение его сывороточной концентрации коррелирует с ISGs и увеличением риска развития волчаночного нефрита, а также хемокина IP-10 (IFN- α and IFN- γ -inducible protein 10) [51].

При РА отмечено увеличение уровня пДК и ИФН α / β в синовиальной ткани, ИФН α обнаруживается в периферической крови у 50% пациентов [14], том числе на доклинической стадии заболевания [52], а увеличение концентрации ИФН типа I потенциально является прогностиче-

ским биомаркером эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Например, высокая экспрессия IFGs до начала применения анти-В-клеточных моноклональных антител (мАТ) – ритуксимаба (РТМ) [53, 54] и мАТ к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6) (тоцилизумаб) [55] ассоциируется с резистентностью к терапии. Оценка соотношения ИФН α и ИФН β может быть полезна для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами ФНО α [56, 57]. Следует, однако, подчеркнуть, что выраженность экспрессии ISGs не коррелирует с активностью РА [58], а комбинированная терапия глюкокортикоидами (ГК), метотрексатом (МТ) и сульфасалазином при раннем РА приводит к подавлению экспрессии ISGs, но это не коррелирует с эффективностью терапии [59, 60].

Обсуждается значение ИФН типа I при СШ [61, 62]. Носительство некоторых генов, ассоциирующееся с гиперпродукцией ИФН типа I при СКВ (IRF5, STAT4), имеет место и у пациентов с СШ [37]. Примечательно, что ИФН β подавляет экспрессию «провоспалительных» медиаторов в периферической крови пациентов [63], в то время как при наличии IFNGS выявлены увеличение синтеза BAFF (B cell activating factor) и более высокая частота и титры аутоантител (анти-Ro/SSA и анти-LA/SSB) [64].

Развитие ССД связано с носительством генетических факторов риска, ассоциирующихся с сигнализацией ИФН типа I, таких как STAT4 и IRF5 [65–67], а IFNFS в клетках периферической крови и/или коже обнаружен у 70% пациентов и коррелирует с клиническими проявлениями заболевания, включая фиброз и легочную артериальную гипертензию [68–70]. Кроме того, IFNFS в цельной крови обнаруживается на ранней стадии заболевания до развития фиброза и коррелирует с усилением экспрессии иРНК BAFF [71].

IFNFS выявлен у почти у половины пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом [72–75] и ассоциировался с ранним развитием клинических проявлений этой патологии, преэклампсией у беременных [73], гиперпродукцией антител к β 2-гликопротеину и дисфункцией прогениторных клеток [75].

При ИВМ в мышечных биоптатах обнаруживается инфильтрация пДК, выраженная IFNGS (преобладание ИФН β), и широкий спектр ИФН-индуцируемых белков, коррелирующих с активностью заболевания при дерматомиозите (ДМ) [76, 77]. Лечение ИФН β может приводить к развитию ДМ у пациентов с рассеянным склерозом [78]. Имеются данные об ИФН α -индуцированной экспансии незрелых переходных В-клеток, обладающих «провоспалительным» фенотипом при ювенильном ДМ [79].

Учитывая важное значение гиперпродукции ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ, в настоящее время разрабатываются методы фармакотерапии, направленные на блокирование синтеза или сигнализации ИФН типа I (табл. 2). Следует подчеркнуть, что стандартная терапия ИВРЗ базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь ГК и гидроксихлорохином (ГХ), подавляет экспрессию ISGs при СШ [82], первичном антифосфолипидном синдроме [75], подострой кожной волчанке [83], «неполной» красной волчанке [84]. В связи с этим представляют интерес данные, касающиеся дефектов клеточной регуляции синтеза ИФН α при ИВРЗ, которые потенциально могут рассматриваться в контексте механизмов действия БПВП [22]. Например, имеются данные о том, что при СКВ (в отличие от нормы) моноциты теря-

ют способность подавлять синтез ИФН α пДК под действием РНК-содержащих ИК, в то время как ЕК-клетки, В-клетки и активированные Т-клетки, напротив, активно стимулируют синтез ИФН α пДК [85–87]. Эти эффекты связывают с действием ряда цитокинов, включая МР-1 β , ИЛ12, ИЛ18, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ), экспрессией клеточных молекул адгезии: LFA1 (lymphocyte-associated antigen-1), CD31 на различных клетках, взаимодействующих с пДК.

«Пионерские» работы, касающиеся блокирования эффектов самого ИФН с использованием МАТ (антицитокиновая терапия), были инициированы отечественным иммунологом профессором Семеном Владимировичем Скурковичем (Simon Skurkovich, MD, Ph. D), заведующим лабораторией иммунологии Центрального института гематологии и переливания крови в Москве (ныне – Российский гематологический научный центр) в 1974–2000 гг. (рис. 2). Эти исследования проводились в тесной кооперации с сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой – профессорами Я.А. Сигидиным и Г.В. Лукиной, которые впервые применили антитела к ИФН γ для лечения ИВРЗ [88–90]. В продолжение этих исследований в настоящее время разработаны МАТ к ИФН γ , эффективность которых изучается при СКВ [91].

Однако особое внимание привлечено к созданию ингибиторов ИФН типа I, представляющих собой МАТ к этому цитокину или их рецепторам (см. табл. 2).

Сифалимуаб (Sifalimumab) – полностью человеческие антитела к широкому спектру субтипов ИФН α (особенно ИФН α 6, ИФН2b и ИФН2a) [92] – продемонстрировали определенную эффективность при СКВ [93–95]. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) фазы IIa был включен 431 пациент с СКВ. Больные были рандомизированы на две группы, первая из которых получала ежемесячные инфузии сифалимуаба, а вторая – плацебо (ПЛ) на фоне стандартной терапии. Отмечена тенденция к более высокой эффективности тера-

пии при использовании высокой дозы препарата и у пациентов с высоким уровнем экспрессии некоторых ISGs. При ДМ/полимиозите сифалимуаб умеренно ингибировал экспрессию 13 ISGs, что ассоциировалось с положительной динамикой мышечной силы [96]. К сожалению, дальнейшие испытания этих антител при ИВРЗ приостановлены. Ронтализумаб (Rontalizumab) – полностью человеческие антитела против всех 12 субтипов ИФН α – также оказался неэффективным при СКВ [97]. Интересно, что, в отличие от данных, полученных при изучении сифалимуаба, отмечена тенденция к более выраженному эффекту терапии у пациентов с низкой экспрессией IFNGS.

Анифролумаб (MEDI546) – полностью человеческие МАТ (IgG1k), которые, связываясь с IFNAR1, вызывают его интернализацию, тем самым блокируют гетеродимеризацию IFNAR2 и, как следствие, сигнализацию, опосредованную ИФН α и ИФН β [98, 99]. Иммунологические эффекты анифролумаба включают ингибирование синтеза ИФН типа I, в меньшей степени – других цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8 на 40–50%), экспрессии CD80 и CD83 (на 30–50%), дифференцировки В-клеток в плазматические клетки [100], нейтрализацию IFNFS на 85–90% (при введении анифролумаба в дозе 300 мг каждые 4 нед в течение 48 нед). В настоящее время запланировано 11 РПКИ, посвященных оценке эффективности анифролумаба при ИВРЗ, в том числе 9 – при СКВ.

В исследование II фазы (MUSE) [101–103], в которое вошли пациенты с умеренной и тяжелой СКВ, применение анифролумаба (300 и 1000 мг каждые 4 нед, внутривенно) приводило к снижению активности заболевания (SLE responder index и SLDAI-2K), положительной динамике поражения кожи (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index – CLASI), в меньшей степени – артрита, позволило снизить дозу ГК и препятствовало обострению заболевания по сравнению с группой контроля. Через 169 дней в группе пациентов, получавших анифролумаб (300 мг), достоверное снижение индекса SRI-4 и дозы ГК (<10 мг) отмечено у 34,3%, а в группе

Таблица 2 Препараты, ингибирующие ИФН при ИВРЗ [80, 81, 91]

Препарат	Разработчик	Показания
<i>МАТ к ИФНα</i>		
Сифарилумаб (Sifalimumab)	MedImmune	СКВ (фаза II)
Человеческие МАТ		ИВМ (фаза II)
Ронтализумаб (Rontalizumab)	Genentech	СКВ (фаза II)
<i>МАТ к рецептору ИФНα</i>		
Анифролумаб (Anifrolumab)	AstraZeneca, MedImmune	СКВ (фаза III) ССД (фаза I)
<i>Ингибиторы JAK/STAT</i>		
Тофациитиниб (Tofacitinib)	Pfizer	СКВ (фаза II) ССД (фаза II) ДМ (фаза I)
Барицитиниб (Baricitinib)	Eli Lilly, Incyte	СКВ (фаза II–III) Аутовоспалительные синдромы (SAVI, AGS, CANDLE)
Филготиниб (Filgotinib)	Galapagos NV, Gilead, Science	Подострая кожная волчанка (фаза II) СКВ (мембранозный нефрит) (фаза II) СШ (фаза II)

Примечание. SAVI – STING-ассоциированная васкулопатия с ювенильным началом, AGA – синдром Aicardi-Coutieres, CANDLE – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышением температуры.



Рис. 2. Проф. Семен Владимирович Скуркович

ПЛ — только у 17,6% пациентов ($p=0,014$), а через 365 дней — у 62,6 и 40,2% пациентов соответственно ($p<0,001$). Большая эффективность терапии отмечалась среди пациентов с исходно высоким значением IFNGS. Например, достоверное снижение значений индекса SRI-4 при наличии высокого значения IFNGS отмечено у 52% пациентов, получавших анифролумаб в дозе 300 мг ($p<0,001$), 38,5% пациентов — в дозе 1 г ($p=0,013$), а в группе ПЛ — у 19,7% пациентов. Лечение анифролумабом приводит к снижению концентрации ИФН-индуцируемых хемокинов, таких как IP-10, CXCL (C-X-C motif chemokine) 11, ассоциирующихся с миграцией иммунных клеток, а также цитокинов, участвующих в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки и созревания антиген-презентирующих клеток — BLC (B lymphocyte chemoattractant), BAFF и молекул, характеризующих активацию эндотелия [103]. Кроме того, наблюдалось снижение концентрации TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), а также нормализация уровня CD4+ и CD8+ Т-клеток в периферической крови, что свидетельствует о положительном эффекте ингибции ИФН типа I в отношении выживаемости иммунных клеток при СКВ. Предварительные данные свидетельствуют о способности анифролумаба подавлять экспрессию ISGs при ССД [104]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о хороших перспективах анифролумаба при СКВ, а возможно, и других ИВРЗ. Особенно важной представляется возможность персонализации терапии на основании исследования молекулярных биомаркеров, отражающих гиперпродукцию ИФН типа I. В настоящее время запланирована серия исследований фазы III — TULIP I и II (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway), которые планируется включить около 1000 пациентов с СКВ, «конечными» точками которых будут оценка динамики индекса SRI-4, стероид-сберегающий эффект, поражения кожи (индекс CLASI). К сожалению, предварительные результаты исследования TULIP I свидетельствуют о недостаточной эффективности терапии анифролумабом в отношении «первичных конечных точек при СКВ [105].

Новое направление фармакотерапии ИВРЗ в целом и «интерферопатий» в частности связан с применением низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства которых обусловлены блокированием JAK-STAT-зависимой сигнализации цитокинов, в том числе ИФН типа I и типа II [106–108].

Недавно была продемонстрирована эффективность ингибитора JAK1/2 барицитиниба у пациентов с тремя формами моногенных интерферопатий типа I — синдром CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), синдром SAVI (stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдром Aicardi–Goutieres [109], а тофацитиниба (JAK 1/3) — при семейной ознобленной (chilblain) волчанке [110, 111], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [112, 113]. Материалы экспериментальных исследований свидетельствуют о положительном влиянии тофацитиниба на течение аутоиммунной патологии у мышей с волчаночно-подобным синдромом [114, 115], в том числе в отношении снижения титров анти-ДНК, поражения почек и кожи. У пациента, страдающего РА, осложненным СКВ, применение тофацитиниба привело к снижению ти-

тров анти-ДНК [116]. Н. You и соавт. [117] суммировали данные, касающиеся применения тофацитиниба (5 мг 2 раза в день) у 10 пациентов с СКВ. Установлена быстрая положительная динамика артрита ($n=4$) и кожной сыпи ($n=6$), в отсутствие нормализации титров анти-ДНК и С3-компонента комплемента. Совсем недавно были получены данные РПКИ (фаза II; $n=314$; 24 нед) о применении барицитиниба при СКВ с преимущественным поражением суставов и кожи [118]. Пациенты были рандомизированы на три группы: барицитиниб 4 и 2 мг/сут и ПЛ — и получали стандартную базовую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, ГК в дозе ≤ 20 мг/сут, ГХ или один иммуносупрессивный препарат (МТ, азатиоприн или микофенолата мофетил). Через 24 нед положительная динамика поражения кожи и/или артрита имела место у 67; 58 и 53% соответственно ($p=0,04$ при приеме барицитиниба 4 мг/сут по сравнению с ПЛ). Клинический эффект по индексу SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B и общей оценки состояния пациента врачом (Physician's Global Assessment) был достоверно выше на фоне барицитиниба (64%), чем ПЛ (48%; $p=0,02$). Снижение числа болезненных суставов было более выражено на фоне барицитиниба 4 мг/сут ($-6,9$) по сравнению с ПЛ ($-5,6$; $p=0,04$). Однако достоверной динамики распространенности и тяжести поражения кожи по индексу CLASI на фоне лечения барицитинибом по сравнению с ПЛ, а также концентрации анти-ДНК и компонентов комплемента не отмечено. Частота нежелательных лекарственных реакций на фоне лечения барицитинибом по сравнению с контролем была сходной: 6; 2 и 1%. Однако в группе, получавшей барицитиниб 4 мг/сут, у одной пациентки, в сыворотке которой были обнаружены антитела к фосфолипидам, наблюдалось развитие венозного тромбоза.

Таким образом, нарушение в системе ИФН типа I является важным компонентом патогенеза ИВРЗ. Кроме того, активация пДК, вызывающая гиперпродукцию ИФН типа I, играет фундаментальную роль в развитии псориаза [119], «парадоксального» псориаза, возникающего на фоне лечения ингибиторами ФНО α [120], а также поражения кожи при СКВ, дискоидной кожной красной волчанке [121] и «лекарственной» волчанке [122]. Ингибиторы JAK эффективны при псориазе и других иммуновоспалительных заболеваниях кожи (атопический дерматит, витилиго, алопеция и др.) [123], которые нередко сочетаются с ИВРЗ, что свидетельствует о необходимости специальных исследований селективных ингибиторов ИФН типа I. Выделение субтипов иммуновоспалительных заболеваний в зависимости от экспрессии IRG позволит расширить представления о природе их гетерогенности как клинико-иммунологических синдромов и создает предпосылки для персонализированной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
- Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
- Rönnblom L, Eloranta M-L. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:248-53. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835c7e32
- Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
- Green DS, Young HA, Valencia JC. Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. *J Biol Chem*. 2017;292(34):13925-33. doi: 10.1074/jbc.R116.774745
- Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
- Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-28. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31
- Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
- Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337-70. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
- Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:36-49. doi: 10.1038/nri3581
- Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity: type I interferonopathies. *Ann N Y Acad Sci Nov*. 2011;1238:91-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x
- Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1431-42. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431::AID-ANR3>3.0.CO;2-E
- Picard C, Belot A. Does type-I interferon drive systemic autoimmunity? *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):897-902. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.001
- Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2029-36. doi: 10.1136/ard.2011.150326
- Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17:44-52. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.009
- Crow MK, Olfertier M, Kirou KA. Type I Interferons in Autoimmune Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-93. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
- Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3:ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
- Doedens JR, Jones WD, Hill K, et al. Blood-borne Rna correlates with disease activity and Ifn-stimulated gene expression in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2016;197:2854-63. doi: 10.4049/jimmunol.1601142
- Mavragani CP, Sagalovskiy I, Guo Q, et al. Expression of long interspersed nuclear element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2686-96. doi: 10.1002/art.39795
- Lee JY, Park JK, Lee EY, et al. Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:264. doi: 10.1186/s13075-016-1159-y
- Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415-28. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.0
- Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103-10. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
- Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1044-53. doi: 10.1002/art.30187
- Baeckler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610-5. doi: 10.1073/pnas.0337679100
- Munroe ME, Lu R, Zhao YD, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2014-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-2081
- Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, et al. High serum IFN- α activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2007;8:492-502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408
- Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R151. doi: 10.1186/ar3101
- Ad Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1432-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
- Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- α autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2407-15. doi: 10.1002/art.30399
- Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1440-6. doi: 10.1136/ard.2008.093146
- Petri M, Singh S, Tesfayone H, et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(11):980-9. doi: 10.1177/0961203309105529
- Rose T, Grutzkau A, Klotzsche J, et al. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1618-26. doi: 10.1093/rheumatology/kex220
- Connelly KL, Kandane-Rathayake R, Huq M, et al. Longitudinal association of type I interferon-induced chemokines with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scientific Report*. 2018;8:3268. doi: 10.1038/s41598-018-20203-9
- Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell*. 2016;165(3):551-65. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
- Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Genetics of the type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:657-69. doi: 10.2217/ijr.13.58
- Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunningham Graham DS, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017;8:16021. doi: 10.1038/ncomms16021

37. Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, et al. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):463-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200463
38. Hagberg N, Joellsson M, Leonard D, et al. The Stat4 Sle risk allele Rs7574865[T] is associated with increased IL-12-induced IFN- γ production in T cells from patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1070-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212794
39. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(11):1284-92. doi: 10.1038/ng.2792
40. Angiolilli C, Marut W, van der Kroef M, et al. New insights into the genetics and epigenetics of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):657-73. doi: 10.1038/s41584-018-0099-0
41. Dieguez-Gonzalez R, Calaza M, Perez-Pampin E, et al. Association of interferon regulatory factor 5 haplotypes, similar to that found in systemic lupus erythematosus, in a large subgroup of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1264-74. doi: 10.1002/art.23426
42. Nordang GB, Viken MK, Amundsen SS, et al. Interferon regulatory factor 5 gene polymorphism confers risk to several rheumatic diseases and correlates with expression of alternative thymic transcripts. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):619-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker364
43. Demirkaya E, Zhou Q, Smith CK, et al. Brief report: deficiency of complement 1r subcomponent in early-onset systemic lupus erythematosus: the role of disease-modifying alleles in a monogenic disease. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1832-9. doi: 10.1002/art.40158
44. Ghodke-Puranik Y, Dorschner JM, Vsetecka DM, et al. Lupus-associated functional polymorphism in Pnp causes cell cycle abnormalities and interferon pathway activation in human immune cells. *Arthritis Rheum*. 2017;69:2328-37. doi: 10.1002/art.40304
45. Kariuki SN, Ghodke-Puranik Y, Dorschner JM, et al. Genetic analysis of the pathogenic molecular sub-phenotype interferon-alpha identifies multiple novel loci involved in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2015;16:15-23. doi: 10.1038/gene.2014.57
46. Faridi MH, Khan SQ, Zhao W, et al. Cd11b activation suppresses TLR-dependent inflammation and autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2017;127:1271-83. doi: 10.1172/JCI88442
47. Coit P, Jeffries M, Alterok N, et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poising of interferon-regulated genes in naive CD4+ T cells from lupus patients. *J Autoimmun*. 2013;43:78-84. doi: 10.1016/j.jaut.2013.04.003
48. Cheng J, Wu R, Long L, et al. Mirna-451a targets Ifn regulatory factor 8 for the progression of systemic lupus erythematosus. *Inflammation*. 2017;40:676-87. doi: 10.1007/s10753-017-0514-8
49. Smith S, Fernando T, Wu PW, et al. Microrna-302d targets Irf9 to regulate the Ifn-induced gene expression in SLE. *J Autoimmun*. 2017;79:105-11. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.003
50. Van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1810-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
51. Oliveira JJ, Karrar S, Rainbow DB, et al. The plasma biomarker soluble SIGLEC-1 is associated with the type I interferon transcriptional signature, ethnic background and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):152. doi: 10.1186/s13075-018-1649-1
52. Lübbes J, Brink M, van de Stadt LA, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):776-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-2
53. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3607-14. doi: 10.1002/art.27702
54. Raterman HG, Vosslander S, De RS, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R95. doi: 10.1186/ar3819
55. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1421-31. doi: 10.1002/art.38400
56. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon- β/α ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62:392-401. doi: 10.1002/art.27226
57. Wampler Muskard T, Vashisht P, Dorschner JM, et al. Increased pretreatment serum IFN- β/α ratio predicts non-response to tumour necrosis factor α inhibition in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1757-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208001
58. De Jong TD, Blits M, de Ridder S, et al. Type I interferon response gene expression in established rheumatoid arthritis is not associated with clinical parameters. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:Article number 290. doi: 10.1186/s13075-016-1191-y
59. De Jong TD, Vosslander S, Blits M, et al. Effect of prednisone on type I interferon signature in rheumatoid arthritis: consequences for response prediction to rituximab. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:78. doi: 10.1186/s13075-015-0564-y
60. De Jong TD, Snoek T, Mantel E, et al. Dynamics of the Type I Interferon Response During Immunosuppressive Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2019 Apr 24;10:902. doi: 10.3389/fimmu.2019.00902
61. Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Ronnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:471-81. doi: 10.1097/BOR.0000000000000524
62. Nezos A, Gravani F, Tassidou A, et al. Type I and II interferon signatures in Sjogren's syndrome pathogenesis: contributions in distinct clinical phenotypes and Sjogren's related lymphomagenesis. *J Autoimmun*. 2015;63:47-58. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.002
63. Benchabane S, Belkhef M, Belguendouz H, et al. Interferon- γ inhibits inflammatory responses mediators via suppression of iNOS signaling pathway in PBMCs from patients with primary Sjögren's syndrome. *Inflammopharmacology*. 2018;26:1165-74. doi: 10.1007/s10787-018-0499-4
64. Bodewes ILA, Al-Ali S, van Helden-Meeuwse CG, et al. Systemic interferon type I and type II signatures in primary Sjögren's syndrome reveal differences in biological disease activity. *Rheumatology*. 2018;57:921-30. doi: 10.1093/rheumatology/kex490
65. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2472-9. doi: 10.1002/art.24688
66. Gourh P, Agarwal SK, Divecha D, et al. Polymorphisms in TBX21 and STAT4 increase the risk of systemic sclerosis: evidence of possible gene-gene interaction and alterations in Th1/Th2 cytokines. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3794-806. doi: 10.1002/art.24958
67. Rueda B, Broen J, Simeon C, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet*. 2009;18:2071-7. doi: 10.1093/hmg/ddp119
68. Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in Systemic Sclerosis. *Cytokine*. 2019 Jan 23. doi: 10.1016/j.cyt.2018.12.018

69. Christmann RB, Sampaio-Barros P, Stifano G, et al. Association of interferon- and transforming growth factor β -regulated genes and macrophage activation with systemic sclerosis-related progressive lung fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:714-25. doi: 10.1002/art.38288
70. George PM, Oliver E, Dorfmueller P, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014;114:677-88. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.302221
71. Brkic Z, van Bon L, Cossu M, et al. The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1567-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207
72. Van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, Versnel MA, et al. Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to proinflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:e81. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210485
73. Ugolini-Lopes MR, Torrezan GT, Gandara APR, et al. Enhanced type I interferon gene signature in primary antiphospholipid syndrome: Association with earlier disease onset and preeclampsia. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):393-8. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.004
74. Palli E, Kravvariti E, Tektonidou MG. Type I Interferon Signature in Primary Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Laboratory Associations. *Front Immunol.* 2019;10:487. doi: 10.3389/fimmu.2019.00487
75. Grenn RC, Yalavarthi S, Gandhi AA, et al. Endothelial progenitor dysfunction associates with a type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:450-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209442
76. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon- β / α -mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol.* 2005;57:664-78. doi: 10.1002/ana.20464
77. Liao AP, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Interferon β is associated with type I interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:831-6. doi: 10.1136/ard.2010.139949
78. Somani A-K, Swick AR, Cooper KD, et al. Severe dermatomyositis triggered by interferon beta-1a therapy and associated with enhanced type I interferon signaling. *Arch Dermatol.* 2008;144:1341-9. doi: 10.1001/archderm.144.10.1341
79. Piper CJM, Wilkinson MGL, Deakin CT, et al. CD19+CD24hiCD38hi B Cells Are Expanded in Juvenile Dermatomyositis and Exhibit a Pro-Inflammatory Phenotype After Activation Through Toll-Like Receptor 7 and Interferon- α . *Front Immunol.* 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01372
80. Oon S, Wilson NJ, Wicks I. Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. *Clin Transl Immunol.* 2016;5:e79. doi: 10.1038/cti.2016.26
81. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, et al. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs.* 2015;75:835-46. doi: 10.1007/s40265-015-0394-x
82. Bodewes ILA, Gottenberg JE, van Helden-Meeuwsen CG, et al. Hydroxychloroquine treatment downregulates systemic interferon activation in primary Sjögren's syndrome in the JOQUER randomized trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 25. doi: 10.1093/rheumatology/kez242
83. Gardet A, Pellerin A, McCarl CA, et al. Effect of in vivo Hydroxychloroquine and ex vivo Anti-BDCA2 mAb Treatment on pDC IFN γ Production From Patients Affected With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2019;10:275. doi: 10.3389/fimmu.2019.00275
84. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, et al. Clinical and Immunologic Profiles in Incomplete Lupus Erythematosus and Improvement with Hydroxychloroquine Treatment. *Autoimmune Dis.* 2016;8791629. doi: 10.1155/2016/8791629
85. Eloranta ML, Lövgren T, Finke D, et al. Regulation of the interferon- α production induced by RNA-containing immune complexes in plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2418-27. doi: 10.1002/art.24686
86. Berggren O, Hagberg N, Weber G, et al. B lymphocytes enhance the interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3409-19. doi: 10.1002/art.34599
87. Leonard D, Eloranta ML, Hagberg N, et al. Activated T cells enhance interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells stimulated with RNA-containing immune complexes. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1728-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208055
88. Skurkovich SV, Klinova EG, Eremkina EI, Levina NV. Immunosuppressive effect of anti-interferon serum. *Nature.* 1974;247:551-2. doi: 10.1038/247551a0
89. Skurkovich SV, Loukina GV, Sigidin YA, Skurkovich BS. Successful first-time use of antibodies to interferon- γ alone and combined with antibodies to tumor necrosis factor- α to treat rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, Behcet's syndrome). *Int J Immunother.* 1998;14:23-32.
90. Sigidin AY, Loukina GV, Skurkovich B, Skurkovich SV. Randomized double-blind trial of anti-interferon- γ antibodies in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:203-7. doi: 10.1080/030097401316909530
91. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
92. Yao Y, Higgs BW, Morehouse C, et al. Development of potential pharmacodynamic and diagnostic markers for anti-IFN- α monoclonal antibody trials in systemic lupus erythematosus. *Hum Genom Proteom.* 2009;Article ID 374312. doi: 10.4061/2009/37431210.4061/2009/374312
93. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1905-13. doi: 10.1136/ard.2010.144485
94. Petri M, Wallace DJ, Spindler A, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1011-21. doi: 10.1002/art.37824
95. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1909-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208562
96. Tcherepanova I, Curtis M, Sale M, et al. SAT0193 Results of a randomized placebo controlled phase Ia study of AGS-009, a humanized anti-interferon- α monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;71(Suppl 3):536.3-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.3140
97. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuga R, et al. A phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:196-202. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206090
98. Peng L, Oganesyan V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs.* 2015;7:428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810
99. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5:e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261

100. Felten R, Scher F, Sagez F, et al. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1535-43. doi: 10.2147/DDDT.S170969
101. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2017;69:376-86. doi: 10.1002/art.39962
102. Merrill JT, Furie R, Werth VP, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000284. doi: 10.1136/lupus-2018-000284
103. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286
104. Goldberg A, Geppert T, Schiopu E, et al. Dose-escalation of human anti-interferon- α receptor monoclonal antibody MEDI-546 in subjects with systemic sclerosis: a phase I, multi-center, open label study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R57. doi: 10.1186/ar4492
105. Update on TULIP 1 phase III trial for anifrolumab in systemic lupus erythematosus. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-tulip-1-phase-iii-trial-for-anifrolumab-in-systemic-lupus-erythematosus-31082018.html>. Accessed January 10, 2019.
106. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
107. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
108. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
109. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoimmune inflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
110. König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):468-72.
111. Rodero MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):e75. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
112. Seo J, Kang J-A, Suh DI, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1396-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
113. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R, et al. Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. *J Clin Immunol.* 2019 Jul;39(5):476-85. doi: 10.1007/s10875-019-00645-0
114. Ikeda K, Hayakawa K, Fujishiro M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunol.* 2017;18(1):41. doi: 10.1186/s12865-017-0225-9
115. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L, et al. Tofacitinib Ameliorates Murine Lupus and Its Associated Vascular Dysfunction. *Arthritis Rheum.* 2017;69(1):148-60. doi: 10.1002/art.39818
116. Yamamoto M, Yokoyama Y, Shimizu Y, et al. Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):633-4. doi: 10.3109/14397595.2015.1069473
117. You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2019 Apr 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
118. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
119. Zhang LJ. Type I Interferons Potential Initiating Factors Linking Skin Wounds With Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:1440. doi: 10.3389/fimmu.2019.01440
120. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol.* 2018;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746
121. Robinson ES, Werth VP. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Cytokine.* 2015;73:326-34. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.031
122. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Safe.* 2015;14:361-78. doi: 10.1517/14740338.2015.995089
123. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology. Current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat.* 2018 Nov;15:1-22. doi: 10.1080/09546634.2018.1546043

Факторы, влияющие на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой

Воробьева Л.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:

Любовь Дмитриевна
Воробьева;
evagolland@gmail.com

Contact:

Lyubov Vorobyeva;
evagolland@gmail.com

Поступила 20.04.19



Воробьева Л.Д. –
аспирант ФГБНУ
«НИИР им. В.А. Насоновой»
(научный руководитель –
к.м.н. Е.А. Асеева)

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое поражает любые органы и системы и характеризуется широким спектром разнообразных клинических проявлений. Согласно стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) при СКВ, помимо контроля активности заболевания и необратимых органических повреждений, необходимо проводить оценку качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), что позволяет получить полную и объективную характеристику пациента. Необходимо также учитывать все те факторы и проблемы, которые могут ухудшать КЖСЗ. В качестве главных симптомов, которые в значительной степени влияют на КЖСЗ, выделяют усталость, боль и депрессию. Также учитывается влияние когнитивных нарушений, связанных с заболеванием. Немаловажной проблемой для больных СКВ является нарушение образа тела, т. е. восприятия своего внешнего облика самим пациентом. Непредсказуемость течения заболевания и нарушение физического функционирования больных затрудняют выполнение повседневных функций, нарушается социализация, пациенты часто испытывают зависимость от других людей. Из-за СКВ пациенты часто ограничены в выборе своей профессии или вынуждены прекращать/менять работу, что приводит к финансовым потерям и ощущению изоляции от общества. Также в обзоре рассматриваются в качестве факторов, влияющих на КЖСЗ, пол, возраст и наличие образования у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; качество жизни, связанное со здоровьем.

Для ссылки: Воробьева Л.Д. Факторы, влияющие на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):462-467.

FACTORS INFLUENCING HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Vorobyeva L.D.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that affects any organs and systems and is characterized by a wide range of various clinical manifestations. According to the treat-to-target strategy for SLE, in addition to monitoring disease activity and irreversible organ damage, it is necessary to assess health-related quality of life (HRQOL), which enables one to obtain a complete and objective description of the patient. All the factors and problems that may worsen HRQOL should be also taken into account. Fatigue, pain, and depression are identified as the major symptoms that largely affect HRQOL. The impact of cognitive impairment associated with the disease is also considered. Impaired body image, i.e. the perception of his own appearance by a patient himself, is an important problem in patients with SLE. The unpredictable course of the disease and the impaired physical functioning of patients make it difficult to perform everyday activities, as well as disturb socialization; the patients often experience of being dependent on others. Due to SLE, the patients are often limited in their choice of profession or forced to quit/change their jobs, which leads to financial losses and feelings of social isolation. The review also considers gender, age, and education as factors influencing HRQOL in patients with SLE.

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

For reference: Vorobyeva LD. Factors influencing health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):462-467 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-462-467

Системная красная волчанка (СКВ) чаще всего поражает людей молодого и трудоспособного возраста [1]. Увеличение продолжительности жизни пациентов с СКВ, молодой возраст дебюта, разнообразие клинической картины — все это неблагоприятно влияет на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ) [2]. Ключевыми проблемами, которые значительно снижают КЖСЗ у больных СКВ, являются неопределенность или непредсказуемость течения заболевания; эмоциональные трудности, связанные с перспективами карьеры или с возможной потерей дохода; изменение внешности; нарушение памяти и концентрации внимания, зависимость от других людей и боязнь планирования семьи. Помимо этого, на КЖСЗ у пациентов с СКВ оказывают значительное влияние возраст и пол [3–6].

Социально-демографические факторы, влияющие на качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с системной красной волчанкой
Пол и возраст

Достаточно большое число исследований посвящено изучению влияния пола и возраста на КЖСЗ у пациентов с СКВ. Так, в работе М. Krasselt и соавт. [7] с помощью опросника SF-36 было показано, что у женщин чаще, по сравнению с мужчинами, страдает суммарный ментальный компонент. Однако А. Kiani и соавт. [8] при исследовании опросника SF-36 не выявили достоверных различий КЖСЗ у пациентов с СКВ в зависимости от пола. При исследовании КЖСЗ с помощью специфического опросника LupusPRO в крупном когортном исследовании (122 мужчины и 1681 женщина) М. Jolly и соавт. [9] отметили, что у мужчин «страдала» шкала, оценивающая социальную поддержку, а у женщин — шкалы физического здоровья, боли, когнитивных нарушений и планирования семьи.

При оценке по SF-36 КЖСЗ в многоцентровом 5-летнем проспективном наблюдении в группе пациентов с СКВ старше 45 лет были зафиксированы нарушения по шкалам физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, боли, жизнеспособности и суммарного ментального компонента по сравнению с группой более молодых пациентов [10, 11, 12]. В аналогичном исследовании в итальянской когорте пациентов с СКВ, в более молодой возрастной группе (от 35 до 44 лет) отмечено снижение суммарного физического компонента, а в старшей (от 45 до 54 лет) — суммарного ментального компонента. У самых молодых пациентов (от 18 до 24 лет), которые еще не имеют достаточной для функционирования взрослого человека физической, психологической и социальной стабильности, были выявлены самые низкие показатели КЖСЗ [13]. Из-за непредсказуемости течения заболевания молодые пациенты боятся, что болезнь не позволит им получить плановое образование, а также сделает их стартовую карьеру невозможной [14]. Молодые пациенты очень часто боятся, что они не смогут найти партнера, который примет их заболевание, и это может стать причиной отказа от создания семьи [15]. Наблюдалась взаимосвязь возраста, образа тела и КЖСЗ. Так, у молодых пациентов с поражением кожи отмечалось самое низкое КЖСЗ, которое сочеталось с депрессией. В то же время другие авторы сообщают, что у пациентов с СКВ старше 40 лет КЖСЗ по

всем шкалам было значительно ниже, чем в более молодом возрасте [16, 17].

Социально-экономический статус

КЖСЗ во многом зависит и от социально-экономического статуса [18–27]. I. Bultink и соавт. [28] у пациентов с низким уровнем образования и отсутствием постоянной работы отмечали низкие показатели по шкалам опросника SF-36, оценивающим физическое и социальное функционирование, психическое здоровье, боль и жизнеспособность, при этом по активности заболевания они были полностью сопоставимы с остальными больными. А. Kiani и соавт. [8] показали, что наличие высшего образования связано с более высоким КЖСЗ по шкалам физического функционирования и ролевого эмоционального функционирования. Эти данные были подтверждены работой М. Jolly и соавт. [29], которые у пациентов с высшим образованием наблюдали лучшее физическое функционирование, более высокий суммарный физический компонент и меньшую выраженность боли по SF-36. Высокая активность заболевания, часто сопровождающаяся симптомами усталости и боли, а также наличие проблем с концентрацией внимания нередко вынуждают пациентов уволиться с привычной работы [30]. N. Danchenko и соавт. [31] установили, что через 5 лет после начала заболевания 15–40% пациентов с СКВ теряют свою работу, а через 10–15 лет их число значительно увеличивается (36–52%). Для того чтобы остаться в своей профессии, многие пациенты вынуждены переходить на сокращенный рабочий день.

Социализация, семья, зависимость от других людей

СКВ влияет на жизнь пациента в семье и на его социальную адаптацию. За счет усталости или плохого строения до 67% пациентов не могут справиться со своими домашними обязанностями [32]. По данным Р. Katz и соавт. [33], в 58% случаев родственники пациентов пытаются освободить их от повседневных обязанностей (уборка, приготовление пищи, уход за детьми и т. д.), что усиливает ощущение беспомощности у больного. Поэтому нередко пациенты отказываются от помощи, чтобы чувствовать себя более независимыми [32–35]. Из-за своей инвалидизации больные СКВ опасаются, что могут стать обузой для своей семьи. Усталость и депрессия приводят к утрате прежних интересов. Усталость вынуждает пациентов ограничивать время общения с семьей и друзьями, а также усиливает их изоляцию и существенно влияет на КЖСЗ [15, 32, 34]. Е. William и соавт. [36] продемонстрировали, что социальная поддержка пациентов с СКВ является важным прогностическим фактором для их физического и психического здоровья. Так, у пациентов, которые состояли в браке, КЖСЗ было гораздо выше, чем у одиноких людей [34].

Влияние клинических проявлений заболевания на качество жизни, связанное со здоровьем
Усталость

Многочисленные исследования показали, что у 53–80% пациентов с СКВ основной жалобой является усталость (т. е. «необычная, ненормальная или чрезмерная усталость всего тела, непропорциональная или совсем не связанная с какой-либо деятельностью или нагрузкой») [37, 38]. К наиболее частым факторам, которые могут вы-

зывать усталость при СКВ, относят: расстройство сна, депрессию, тревогу, снижение физической активности, сопутствующие заболевания [39]. До настоящего времени не выявлено прямой зависимости между усталостью и активностью заболевания [40–43].

Однако Р. McKinley и соавт. [44] предположили, что активность заболевания коррелирует с нарушением сна и депрессии, что опосредованно ведет к появлению усталости у пациентов. По данным метаанализа, проведенного в 2012 г. S. Cleanthous и соавт. [45], пациенты с низкой и высокой активностью заболевания одинаково часто предъявляли жалобы на постоянные симптомы усталости. При анализе данных 34 исследований отмечалась корреляция с активностью СКВ по индексу SLAM, однако корреляции усталости с индексом активности BILAG выявлено не было. В данной работе усталость четко коррелировала с болью, нарушением сна, депрессией и низким КЖСЗ (по SF-36) [46].

Боль

Практически 95% пациентов с СКВ предъявляют жалобы на боль. У 85% из них наблюдаются артралгии, 32–66% — испытывают головную боль; встречаются также миалгии, боль в грудной клетке, в животе, а также боль, связанная с феноменом Рейно [47–49]. Пациенты с СКВ описывают боль как «непредсказуемую, навязчивую, часто меняющую свою интенсивность и локализацию» [35]. А. Zonapa-Nasach и соавт. [41] показали, что боль, среди различных факторов, больше всего способствует повышению уровня усталости у пациентов с СКВ. В работе S. Danoff-Burg и соавт. [50] у 112 пациентов с СКВ боль наблюдалась в 80,4% случаев, при этом в 90,2% случаев она сопровождалась симптомами усталости. N. Moses и соавт. [51] с помощью опросника Systemic Lupus Erythematosus Needs Questionnaire (SLENQ), оценивающего неудовлетворенность больных СКВ, выявили симптомы усталости и боли соответственно у 81 и 73% из 386 пациентов. R. Jump и соавт. [42] при изучении взаимосвязи между болью, депрессией и усталостью у 127 пациентов с СКВ выявили умеренную корреляционную связь усталости с интенсивностью боли и депрессией. E. Waldheim и соавт. [52] показали, что в группе пациентов с СКВ, которые испытывали выраженную боль, КЖСЗ по SF-36 было достоверно ниже, чем при низком уровне боли.

Депрессия, тревога, эмоциональные расстройства

Частота депрессивных расстройств при СКВ варьирует от 12 до 43% [15, 53, 54]. По данным исследования B. Bauernfeind и соавт. [15], частота симптомов тревоги при СКВ достигает 70%, а депрессии — 50%. При этом более 2/3 пациентов страдают от эмоциональных расстройств, которые включают не только проявления тревоги и депрессии, но и чувство грусти, страха, беспокойства, вины, гнева и неуверенности в себе. Предикторы депрессии многообразны, и к ним, в частности, относятся выраженная усталость [55–58], сниженная физическая активность [58], высокие показатели тревожности [55], молодой возраст [58, 59]. E. Macedo и соавт. [59] показали, что женщины с СКВ гораздо чаще страдают тревожно-депрессивными расстройствами, чем мужчины, при этом симптомами тревоги гораздо больше влияют на КЖСЗ, по сравнению с депрессией. S. Danoff-Burg и соавт. [50] выявили эмоциональную неудовлетворенность

у 91,1% больных СКВ, большинство из них (61,1%) нуждались в психологической помощи. В мексиканской когорте пациентов с СКВ у пациентов с депрессией отмечено снижение КЖСЗ по всем шкалам специфического опросника LupusQoL, особенно по шкалам зависимости от других людей, усталости и эмоционального здоровья [60]. В китайской когорте больных СКВ были продемонстрированы аналогичные результаты (при наличии депрессии и тревожности КЖСЗ было ниже, чем при их отсутствии) [61]. В иранской когорте пациентов с СКВ наличие депрессии было связано с более низкими показателями физического здоровья. Высокий уровень тревожности влиял на социальное функционирование, физическое и общее состояние здоровья [62]. По данным L. Lederman и соавт. [63], практически у 60% пациентов с СКВ (из 154) отмечались депрессивные расстройства той или иной степени тяжести. Чаще всего причинами депрессии являлись необходимость в постоянном приеме глюкокортикоидов, а также неблагоприятные реакции на терапию. При этом активность заболевания коррелировала с выраженностью нарушений в эмоциональной сфере у пациентов с СКВ [2, 64, 65].

Нарушение когнитивных функций

По данным различных работ, распространенность когнитивных нарушений у пациентов с СКВ колеблется от 27 до 61%. Чаще всего страдают процессы обучения, запоминания, способности к рассуждению, а также выявляется дефицит скорости обработки информации [66–68]. E. Kozoga и соавт. [69] сравнивали 67 пациентов с СКВ без явных признаков нейропсихических расстройств со здоровой группой контроля. При СКВ чаще выявлялись нарушения логических рассуждений и вербальной памяти (т. е. способность запоминать любую текстовую информацию), а также отмечалась тенденция к нарушению зрительного внимания и рабочей памяти (т. е. системы оперативного хранения и манипуляции информацией для обеспечения целенаправленного поведения) [70, 71]. C. Dobrowolski и соавт. [72] наблюдавшие 171 пациента с СКВ, в 38% случаев выявили различные когнитивные нарушения. При этом было отмечено наличие низких показателей КЖСЗ по опроснику SF-36 у пациентов с когнитивными дисфункциями, преимущественно в шкалах, отражающих психическое здоровье, боль, планирование, социальное функционирование, суммарный физический компонент.

Расстройства сна

По данным литературы, расстройствами сна страдают до 80% пациентов с СКВ [73–76]. Инсомния у них усиливает усталость, что, в свою очередь, приводит к снижению КЖСЗ. L. Mirbagher и соавт. [76] у больных с СКВ с различными нарушениями сна наблюдали снижение КЖСЗ по всем шкалам опросника LupusQoL. Предикторами нарушения сна могут быть: боль [73, 74, 76], депрессия [73, 74, 76], тревога [73, 74, 76], недостаток физической активности [74], высокая активность заболевания, применение высоких доз преднизолона [73]. N. Kasitanon и соавт. [75] советуют кроме стандартной медикаментозной терапии проводить таким пациентам психотерапевтическое лечение, которое способствует нормализации сна, уменьшению проявлений симптомов тревоги и депрессии и, тем самым, улучшению КЖСЗ.

Нарушение образа тела

Образ тела — это оценка пациентом своего тела и восприятия его другими [77]. Нарушение образа тела при СКВ может быть связано в первую очередь с поражением кожи (эритематозные и дискоидные высыпания, алопеция, рубцы), а также с последствиями длительного приема глюкокортикоидов (истончением и атрофией кожи, увеличением массы тела, формированием стрий). Все эти проявления ведут к снижению самооценки у пациентов. L. Ji и соавт. [78] выявили, что нарушение образа тела является предиктором развития депрессии при СКВ. M. García Morales и соавт. [79] рекомендуют пациентам с СКВ, помимо медикаментозной терапии, обращаться к психологу или к группам самопомощи, организованным пациентами самостоятельно.

Нарушение сексуального функционирования и интимных отношений

Данная проблема достаточно распространена у пациентов с СКВ, ее частота варьирует от 22 до 49% [80–82]. Сексуальная дисфункция — это результат совокупности как физических, так и психологических проблем. Так, A. Seawell и соавт. [83] при обследовании 54 пациенток с СКВ и 29 здоровых женщин установили, что нарушение сексуальной функции связано с нарушением

образа тела, а также с депрессией и усталостью. M. García Morales и соавт. [79] в своей работе показали, что нарушение интимных отношений ведет к снижению КЖСЗ по SF-36 (жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья).

Заключение

В то время как врачи в основном обращают внимание на активность заболевания, выявление органических повреждений и лабораторные данные, многие проблемы пациентов, снижающие КЖСЗ, остаются незамеченными. Исследование КЖСЗ позволяет врачу создать целостную картину влияния заболевания на пациента, что помогает в дальнейшем своевременно корректировать лечение, а также уменьшает дистанцию между врачом и пациентом.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Majdan M. Toczen rumieniowaty układowy w Polsce. *Raport*. 2012. Access: 4.02.2016.
2. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramirez MI, Sabio JM, et al. Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy. *Lupus*. 2010;19:1632-9. doi: 10.1177/0961203310378413
3. Alarcon G, McGwin G, Uribe A, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (lumina). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum*. 2004;51:465-74. doi: 10.1002/art.20409
4. Haupt M, Millen S, Janner M, et al. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1618-23. doi: 10.1136/ard.2004.029926
5. Kuriya B, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59:181-5. doi: 10.1002/art.23339
6. Lau C, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:400-4. doi: 10.1038/nrrheum.2009.106
7. Krasselt M, Baerwal C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clin Rev Allerg Immunol*. June 2019 Jun;56(3):346-61. doi: 10.1007/s12016-017-8631-6
8. Kiani A, Strand V, Fang H. Predictors of self-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2013;52:1651-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket171
9. Jolly M, Sequeira W. Gender Differences in Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2018. doi: 10.1002/acr.23588
10. Kirchengast S, Haslinger B. Gender differences in health-related quality of life among healthy aged and old-aged Austrians: cross-sectional analysis. *Gen Med*. 2008 Sep;5(3):270-8. doi: 10.1016/j.genm.2008.07.001
11. Belbeisi A, Zindah M, Walke HT, et al. Health related quality of life measures by demographics and common health risks. *Jordan Int J Pub Health*. 2009 Jun;54 Suppl 1:106-10. doi: 10.1007/s00038-009-0014-1
12. Urowitz M, Gladman D, Ibanez D. Changes in Quality of Life in the First 5 Years of Disease in a Multicenter Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2014;66(9):1374-9. doi: 10.1002/acr.22299
13. Rinaldi S, Doria A, Salaffi F. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology*. 2004;43:1574-9. doi: 10.1093/rheumatology/keh397
14. McElhone K, Abbott J, Gray J, et al. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus*. 2010;19:1640-7. doi: 10.1177/0961203310378668
15. Bauernfeind B, Aringer M, Proding B, et al. Identification of relevant concepts of functioning in daily life in people with systemic lupus erythematosus: A patient Delphi exercise. *Arthritis Rheum*. 2009;61:21-8. doi: 10.1002/art.24165
16. Elera-Fitzcarrald C, Alva M, Gamboa-Cardenas R. Factors associated with health-related quality of life in Peruvian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;0:1-7. doi: 10.1177/0961203317751062
17. McElhone K, Castellino M, Abbott J, et al. The LupusQoL and associations with demographics and clinical measurements in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:2273-9. doi: 10.3899/jrheum.091277
18. Alarcon GS, McGwin G Jr, Sanchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIV. Poverty, wealth, and their influence on disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004;51:73-7. doi: 10.1002/art.20085
19. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1168-74. doi: 10.1136/ard.2005.046896
20. Lotstein DS, Ward MM, Bush TM, et al. Socioeconomic status and health in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998;25:1720-9.
21. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2797-806. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2797::AID-ART467>3.0.CO;2-9

22. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:680-4.
23. Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, et al. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:1130-7. doi: 10.1093/rheumatology/38.11.1130
24. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45:191-202. doi: 10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.3.CO;2-U
25. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2006;85:147-56. doi: 10.1097/01.md.0000224709.70133.17
26. Krishnan E. Hospitalization and mortality of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33:1770-4.
27. Ward M, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum.* 1995;38:274-83. doi: 10.1002/art.1780380218
28. Bultink I, Turkstra F, Dijkmans B, et al. High Prevalence of Unemployment in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Association with Organ Damage and Health-Related Quality of Life. *J Rheumatol.* 2008;35:1053-7.
29. Jolly M, Mikolaitis R, Shakoor N. Education, Zip Code-based Annualized Household Income, and Health Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1150-7. doi: 10.3899/jrheum.090862
30. Holloway L. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:116. doi: 10.1186/s12955-014-0116-1
31. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15:308-18. doi: 10.1191/0961203306lu2305xx
32. Phillips RH. Coping with Lupus. Avery Penguin Putnam, New York 2001; Wallace D. The Lupus Book. A Guide for Patients and Their Families. Oxford: Oxford University Press; 2005.
33. Katz P, Morris A, Trupin L, et al. Disability in valued life activities among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):465-73. doi: 10.1002/art.23536
34. Tamayo T, Fischer-Betz R, Beer S, et al. Factors influencing the health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: long-term results (2001-2005) of patients in the German Lupus Erythematosus Self-Help Organization LULA Study. *Lupus.* 2010;19:1. doi: 10.1177/0961203310377090
35. Mattsson M, Moller B, Stamm T, et al. Uncertainty and opportunities in patients with established systemic lupus erythematosus: a qualitative study. *Musculoskelet Care.* 2012;10:1-12. doi: 10.1002/msc.220
36. Williams EM, Zhang J, Anderson J, et al. Social support and self-reported stress levels in a predominantly African American sample of women with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Dis.* 2015;2015:401620. doi: 10.1155/2015/401620
37. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(2):247-64. doi: 10.1016/j.iac.2009.02.002
38. Piper BF. Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness. PA, USA: WB Saunders; 1993. P. 279-302.
39. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7:217-27. doi: 10.2217/ijr.12.4
40. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(11):1249-54. doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1249
41. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. LUMINA study group. Lupus in minority populations: Nature vs Nurture. *Lupus.* 2000;9(2):101-9. doi: 10.1191/096120300678828046
42. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1699-705
43. Valencia-Flores M, Cardiel MH, Santiago V, et al. Prevalence and factors associated with fibromyalgia in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(1):4-10. doi: 10.1191/0961203304lu480oa
44. McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1995;38:826-34.
45. Cleahtous S, Tyagi M. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2012;21:465-76. doi: 10.1177/0961203312436863
46. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue; Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1348-57. doi: 10.1002/art.23113
47. Gladman D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory features. Primer on the rheumatic diseases. 11th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 1997. P. 251-7.
48. Sfikakis P, Mitsikostas D, Manoussakis M, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: A controlled study. *Br J Rheumatol.* 1998;37:300-3 doi: 10.1093/rheumatology/37.3.300.
49. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins lupus cohort. *Lupus.* 2000;9(3):170-5. doi: 10.1191/096120300678828226
50. Danoff-Burg S, Friedberg F. Unmet needs of patient with systemic lupus erythematosus. *Behav Med.* 2009;5:5-13. doi: 10.3200/BMED.35.1.5-13
51. Moses N, Wiggers J, Nicholas C, et al. Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with Systemic Lupus Erythematosus. *Patient Educat Counsel.* 2004;57(1):30-8. doi: 10.1016/j.pec.2004.03.015
52. Waldheim E, Elkan A-C, Pettersson S. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus.* 2013;22(11):1118-27. doi: 10.1177/0961203313502109
53. Bachen E, Chesney M, Criswell L. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:822-9. doi: 10.1002/art.24519
54. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002;58:1214-20. doi: 10.1212/WNL.58.8.1214
55. Julian L, Gregorich S, Tonner C. Using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale to screen for depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:884-90. doi: 10.1002/acr.20447
56. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37:2032-8. doi: 10.3899/jrheum.091366
57. Van Exel E, Jacobs J, Korswagen L, et al. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus.* 2013;22:1462-9. doi: 10.1177/0961203313508443
58. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:799-804. doi: 10.2147/NDT.S44248
59. Macedo EA, Appenzeller S, Costallat LT. Gender differences in systemic lupus erythematosus concerning anxiety, depression and quality of life. *Lupus.* 2016;25:1315-27. doi: 10.1177/0961203316638934

60. Etchegaray-Morales I, Mendez-Martinez S, Jimenez-Hernandez C, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus Patients Using the LupusQoL. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170209. doi: 10.1371/journal.pone.0170209
61. Shen B, Tan W, Feng G et al. The correlations of disease activity, socioeconomic status, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:270878.
62. Shakeri H, Arman F, Hossieni M. Depression, Anxiety and Disease-Related Variables and Quality of Life Among Individuals With Systemic Lupus Erythematosus Living in Kermanshah Province, Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2015 Dec;17(12):e31047. doi: 10.5812/ircmj.31047
63. Lederman L, Lindner H, Greenwood K, Philip E. Depression and pain in night time and daytime functioning of individuals with Lupus. *Psychol Health*. 2008;23(5):537-50. doi: 10.1080/08870440701724849
64. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. Life satisfaction together with positive and negative aspects in Polish patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2009;23(3):251-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03044.x
65. Hawro T, Krupinska-Kun M, Rabe-Jabonska J, et al. Psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association of anxiety disorder with shorter disease duration. *Rheumatol Int*. 2011;31:1387-91. doi: 10.1007/s00296-010-1689-6
66. Kozora E, West SG, Kotzin BL, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):41-7. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<41::AID-ART6>3.0.CO;2-7
67. Denburg S, Carbotte R, Ginsberg J, Denburg J. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3(4):377-86.
68. Denburg S, Carbotte R, Denburg J. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9(4):323-39.
69. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum*. 2008;50(11):1639-46. doi: 10.1002/art.24189
70. Миллер Дж, Галантер Ю, Прибрам К. Планы и структуры поведения. Москва: Прогресс; 1985 [Miller J, Galanter U, Pribram K. *Plany i struktury povedeniya* [Plans and patterns of behavior]. Moscow: Progress; 1985 (In Russ.)].
71. Baddeley AD. Working memory. New York: Oxford University Press, 1986.
72. Dobrowolski C, Engel L, Green R, et al. Cognitive Impairment and Health-Related Quality of Life in a Lupus Cohort [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/cognitive-impairment-and-health-related-quality-of-life-in-a-lupus-cohort/>. Accessed March 29, 2019.
73. Costa DD, Bernatsky S, Dritsa M, et al. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;53:272-8. doi: 10.1002/art.21069
74. Chandrasekhara PK, Jayachandran NV, Rajasekhar L, et al. The prevalence and associations of sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2009;19:407-15. doi: 10.3109/s10165-009-0185-x
75. Kasitanon N, Achsavaleertsak U, Maneeton B, et al. Associated factors and psychotherapy on sleep disturbances in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22:1353-60. doi: 10.1177/0961203313507355
76. Mirbagher L, Gholamrezaei A, Hosseini N, Sayed Bonakdar Z. Sleep quality in women with systemic lupus erythematosus: contributing factors and effects on health-related quality of life. *Int J Rheum Dis*. 2014;19(3):305-11. doi: 10.1111/1756-185x.12418
77. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324-31 [Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1508
78. Ji L, Lili S, Jing W, et al. Appearance concern and depression in adolescent girls with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1671-5. doi: 10.1007/s10067-012-2071-8
79. Garcia Morales M, Callejas Rubio J, Peralta-Ramirez M, et al. Impaired sexual function in women with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus*. 2013;22:987-95. doi: 10.1177/0961203313500370
80. Hale ED, Treharne GJ, Norton Y, et al. Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:532-40. doi: 10.1191/0961203306lu2310xx
81. Daleboudt GMN, Broadbent E, McQueen F, Kaptein AA. The impact of illness perceptions on sexual functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *J Psychosom Res*. 2013;74:260-4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.11.004
82. De Ferreira CC, da Mota LMH, Oliveira ACV, et al. Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:35-46. doi: 10.1016/S2255-5021(13)70004-X
83. Seawell A, Danoff-Burg S. Body image and sexuality in women with and without Systemic Lupus Erythematosus. *Sex Roles*. 2005;53(11-12):865-83. doi: 10.1007/s11199-005-8298-y

Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам?

Каратеев А.Е.

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

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

Контакты:

Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact:

Andrei Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 04.06.19

Этодолак — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), умеренно селективный ингибитор циклооксигеназы-2, который уже более 30 лет используется в клинической практике как универсальное обезболивающее и противовоспалительное средство. Этодолак хорошо зарекомендовал себя при купировании острой боли, связанной с травмами и хирургическими вмешательствами (в частности, в стоматологии). Однако основной «точкой приложения» этодолака является длительный контроль боли при хронических ревматических заболеваниях, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит. По данным многочисленных клинических исследований, этодолак как минимум не уступает по лечебному действию многим другим популярным представителям группы НПВП или превосходит их. Основным достоинством этодолака является низкая частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящем обзоре представлены основные данные литературы об эффективности и безопасности этодолака.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; боль; ревматические заболевания; этодолак; неблагоприятные реакции.

Для ссылки: Каратеев АЕ. Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам? Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):468–473.

ETODOLAC, A WELL KNOWN AND ACTIVELY USED DRUG IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD. WOULD IT BE TIME FOR US?

Karateev A.E.

Etodolac is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a moderately selective cyclooxygenase-2 inhibitor, which has been already used in clinical practice for more than 30 years as a universal analgesic and anti-inflammatory agent. Etodolac has proven itself in relieving acute pain associated with injuries and surgical interventions (particularly in dentistry). However, the main point of application of etodolac is long-term pain control in chronic rheumatic diseases, such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Numerous clinical trials have shown that etodolac is at least not inferior in its therapeutic effect to many other popular representatives of the NSAID group or exceeds them. The main advantage of etodolac is the low frequency of gastrointestinal complications. This review presents the basic data available in the literature on the efficacy and safety of etodolac.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; pain; rheumatic diseases; etodolac; adverse reactions.

For reference: Karateev AE. Etodolac, a well known and actively used drug in different countries of the world. Would it be time for us? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):468–473 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-468-473

Миллионы наших соотечественников страдают от боли. Это тягостное проявление заболеваний и патологических состояний оказывает крайне неблагоприятное влияние на состояние больных, в наибольшей степени определяя снижение качества жизни, социальной активности и трудоспособности [1, 2]. Основными причинами развития боли являются травмы, скелетно-мышечные заболевания и онкологическая патология. Так, по данным Росстата, на 2016 г. в нашей стране было зафиксировано 2,8 млн случаев переломов конечностей и позвоночника, 19,2 млн лиц с заболеваниями суставов и позвоночника (XXIII класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра), 117 тыс. больных с терминальной (IV) стадией онкологических заболеваний [3]. Очевидно, что подавляющее большинство этих людей нуждаются в регулярном

использовании анальгетических препаратов. И первое место среди лекарств этого ряда, без сомнения, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

НПВП были и остаются основным инструментом контроля болевых ощущений, вызванных повреждением и воспалением живой ткани человеческого организма. Центральным механизмом действия НПВП — блокада циклооксигеназы-2 (ЦОГ2) и снижение синтеза простагландинов, важнейших медиаторов воспаления, — обеспечивает патогенетическое влияние этого класса анальгетиков на развитие и хронизацию боли. НПВП снижают сенситизацию периферических ноцицепторов, замедляют хемотаксис клеток «воспалительного ответа», подавляют процессы ангиогенеза и гетеротопической оссификации, уменьшают синтез цитокинов, фа-

кторов роста и металлопротеиназ, препятствуют активации остеокластов и др. Такое многоплановое воздействие имеет особую ценность для ревматологической практики. Здесь НПВП занимают ведущую позицию среди симптоматических анальгетиков, используемых для контроля боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, таких как остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА), являются средством «первой линии» для купирования острого подагрического артрита, а также важнейшим элементом патогенетической терапии спондилоартритов, в частности, анкилозирующего спондилита (АС) [4–6].

Однако использование НПВП в значительной степени ограничивается возможностью появления серьезных и даже угрожающих жизни неблагоприятных реакций (НР). К ним в первую очередь относится патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Патогенез данных осложнений является общим для всех НПВП и связан с подавлением синтеза простагландина Е2 и простаглицина в слизистой оболочке ЖКТ и интима сосудов. Это определяет, соответственно, риск развития кровотечений и перфорации различных отделов ЖКТ, дестабилизации артериальной гипертензии и сосудистой тромбоэмболии (что приводит к кардиоваскулярным катастрофам), а также снижения эффективной клубочковой фильтрации [5, 6].

Поэтому доктор, назначающий НПВП, всегда должен помнить о необходимости учитывать факторы риска осложнений, связанных с этими лекарствами, и применять — когда это нужно — известные методы медикаментозной профилактики. Проблема рационального выбора НПВП и предупреждения связанных с ними осложнений имеет особое значение при проведении терапии у лиц пожилого возраста, как правило, имеющих множественные коморбидные заболевания [5, 6]. Следует отметить, что ни один из представителей группы НПВП (а в России зарегистрированы 26 «международных непатентованных наименований» этих лекарств) не может считаться «идеальным» с точки зрения соотношения терапевтического потенциала и риска развития НР.

Это определяет интерес практикующих врачей к использованию новых или оптимизации применения уже известных представителей группы НПВП. Особую ценность здесь представляют лекарства, обладающие сбалансированной эффективностью, переносимостью, финансовой доступностью и хорошей репутацией, полученной в результате серьезных клинических исследований и длительного успешного применения в реальной клинической работе.

Таким препаратом может считаться этодолак, хорошо известный нашим западным коллегам [7]. Этодолак — производное индолуксусной кислоты, которое относится к умеренно селективным ингибиторам ЦОГ-2, таким как мелоксикам и нимесулид: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет около 2:1 [8]. Он обладает благоприятными фармакологическими свойствами — практически 100% биодоступностью и быстрым всасыванием: C_{max} достигается примерно через 1 ч после перорального приема. Период полувыведения этодолака, который почти полностью метаболизируется в печени, составляет порядка 7 ч (от 3,5 до 10 ч) [7, 9]. Этодолак используется с 1985 г.,

когда он появился в Европе под названием «Lodine». В настоящее время этодолак весьма популярен и активно применяется во многих развитых странах мира, таких как США, Великобритания, Франция, Япония, Южная Корея и т. д. На мировом фармакологическом рынке сегодня представлено более 200 генериков этого препарата [10].

С момента своего появления этодолак прошел всестороннюю проверку в ходе длительной серии двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и наблюдательных проектов, когда терапевтическая ценность препарата определялась в повседневной терапевтической практике.

Так, этодолак показал себя как эффективное средство для купирования острой боли, в том числе после оперативных вмешательств. Представители Кохрановского общества S. Tirunagari и соавт. провели метаанализ 9 РКИ ($n=1459$), в которых оценивалось действие этого препарата при умеренно выраженной и сильной послеоперационной боли, преимущественно в стоматологической практике [11]. Было показано, что этодолак существенно превосходит плацебо по выраженности эффекта, длительности действия и потребности в дополнительных анальгетиках. Число больных, у которых было достигнуто снижение интенсивности боли как минимум в 2 раза, составило для этодолака в дозе 100 мг 41%, 200 мг — 44%. По своему анальгетическому потенциалу при ургентном обезболивании этодолак не уступал таким популярным НПВП, как ибупрофен, напроксен и диклофенак.

В стоматологической практике этодолак показал себя эффективным обезболивающим и противовоспалительным средством, как минимум не уступающим другим НПВП, парацетамолу и глюкокортикоидам [12–14]. В частности, в работе J. Silva de Oliveira и соавт. [15] было показано преимущество этодолака, который назначался в дозе 300 мг 3 раза в день, над ибупрофеном, назначаемым по 600 мг 3 раза в день, в отношении уменьшения боли и тризма после экстракции зуба. S. Lin и соавт. [16] провели сравнение анальгетического и противовоспалительного действия этодолака 600 мг 1 или 2 раза в сутки и дексаметазона (8 мг до операции и затем по 4 мг однократно после операции) после болезненных стоматологических процедур. Оба препарата демонстрировали сходный терапевтический потенциал и достоверно превосходили плацебо.

Помимо стоматологической практики, этодолак может успешно применяться для обезболивания ортопедических операций и других хирургических вмешательств [17–19]. Примером использования этодолака после ортопедической операции может служить РКИ, проведенное A. Pargak и соавт. [20]. В ходе этой работы 158 пациентам, которые перенесли хирургическое вмешательство, был назначен этодолак 400 мг 2 раза в день или диклофенак 50 мг 3 раза в день. Через 8 и 24 ч после операции отмечалось достоверное преимущество первого препарата: интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале) в среднем снизилась, в сравнении с исходным уровнем, на $21,31 \pm 6,26$ и $19,13 \pm 6,98$ мм ($p=0,041$) и на $39,83 \pm 10,70$ и $35,25 \pm 12,00$ мм ($p=0,012$) соответственно (рис. 1).

Имеются данные об успешном применении этодолака при острых травмах. В работе M. D'Hooghe [21] про-

водилось сравнение этого препарата и напроксена у 99 пациентов со спортивными травмами. Было показано, что этодолак эффективно устраняет боль и отечность в области травмы, а также способствует более быстрому восстановлению функции.

Однако основным направлением использования этодолака является, несомненно, контроль боли и воспаления при ревматических заболеваниях (РЗ). И здесь очень важное значение имеет успешный опыт использования этодолака для купирования проявлений острого подагрического артрита, который доказывает высокий противовоспалительный потенциал этого препарата. Так, А. Массagno и соавт. [22] сравнили действие этодолака 300 мг 2 раза в день и напроксена 500 мг 2 раза в день у 61 пациента с острым приступом подагры. Через 7 дней число пациентов со значительным улучшением (снижение боли, отека и гиперемии сустава) не различалось и составило 97 и 93% соответственно. Однако на более ранних сроках наблюдения (2-й день) этодолак достоверно превосходил напроксен: доля «ответивших» на лечение составила 81 и 53% соответственно (рис. 2).

Применение этодолака позволяет существенно снизить выраженность боли в нижней части спины. Так, в работе М. Hatori и S. Kokubun [23] было показано, что использование этого лекарства в течение 2 нед привело к умеренному или более выраженному уменьшению боли у 54% из 88 пациентов с люмбоишалгией. Эффективность этодолака при данной патологии также демонстрирует работа М. Agtiagada и R. Aginovich [24]. Они сравнили действие этодолака и пироксикама у 61 больного с острой болью в нижней части спины. Согласно полученным данным, применение обоих НПВП в течение 7 дней позволило существенно снизить интенсивность боли, функциональных нарушений, проблем со сном и выраженность спазма паравертебральных мышц. При этом число НР на фоне использования этодолака было достоверно меньше, чем при приеме пироксикама.

С момента своего появления на фармакологическом рынке этодолак стал рассматриваться как весьма удачное средство для длительного лечения РЗ, таких как РА и ОА. Ряд РКИ и соответствующий метаанализ показали хорошую эффективность и переносимость этодолака при данной патологии [25–28]. Так, высокий терапевтический потенциал этодолака при РА демонстрирует работа G. Lonauer и соавт. [29]. В ходе РКИ проводилось сравнение этого препарата в дозе 800 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 108 больных РА. Было показано, что через 12 нед лечения в группе этодолака значимое улучшение было достигнуто у 58%, а в группе диклофенака — у 47% пациентов. При этом использование этодолака позволило добиться существенного уменьшения числа болезненных и припухших суставов, а также общей оценки активности болезни с точки зрения пациента и врача.

С изучением безопасности этодолака связано одно из наиболее длительных и масштабных исследований применения НПВП при РА. В ходе этой работы 1446 больных РА в течение 3 лет должны были получать этодолак в дозах 300 и 1000 мг/сут или ибупрофен 2400 мг/сут. Любопытной особенностью плана исследования стало ограничение на использование базисных противовоспалительных препаратов. При этом разрешался прием глюкокортикоидов в стабильной дозе, если

они были назначены до начала исследования. В связи с обострением РА отмечалось большое число «выпаждений» пациентов: через 48 нед участниками исследования оставались 46% больных, через 98 нед — 31%, через 147 нед — 19%. Эффективность НПВП по влиянию на боль и число болезненных суставов не различалась. Однако высокая доза этодолака — 1000 мг/сут — обеспечивала более значимое снижение числа припухших суставов. Безопасность этодолака была существенно выше: число больных, у которых отмечалось появление диспепсии, в группе этодолака составило 26%, в группе ибупрофена — 35% ($p < 0,005$). Язвы и кровотечения из органов ЖКТ возникли лишь у двух участников исследования, получавших этодолак, и 9 больных, получавших ибупрофен ($p < 0,05$) [30, 31].

Столь же удачным оказалось применение этодолака при ОА. Он не уступает по лечебному действию таким популярным НПВП, как диклофенак и нимесулид [32, 33]. Так, в работе R. Dore и соавт. [34] было проведено сравнение эффекта этого препарата в дозе 400 мг 2 раза в сутки, напроксена 500 мг 2 раза в сутки и плацебо у 254 больных ОА (рис. 3). Через 4 нед терапии число «ответивших» (улучшение как минимум на 30% от исходного уровня) составило в группах активной терапии 59 и 51%, плацебо — 26% ($p < 0,001$). Приверженность больных терапии этодолаком составляла $>90\%$, при этом отмечались достоверное улучшение функции суставов

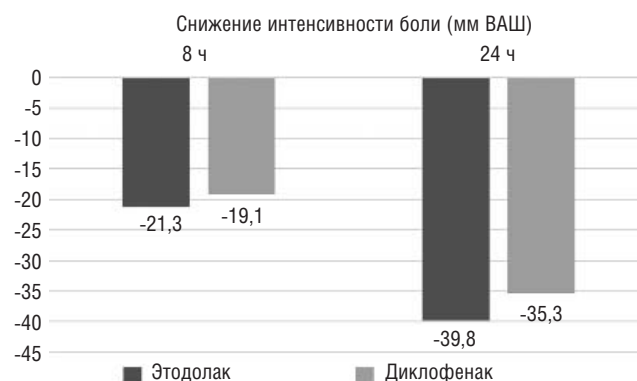


Рис. 1. Сравнение эффективности этодолака и диклофенака после ортопедических операций (n=158), адаптировано из работы А. Pareek и соавт. [20]



Рис. 2. Сравнение эффективности этодолака и напроксена при остром подагрическом артрите (n=61), адаптировано из работы А. Массagno и соавт. [22]

и снижение их отечности и локальной болезненности. G. Peripignano и соавт. [35] сопоставили лечебное действие этодолака 600 мг/сут и теноксикама 20 мг/сут у 120 больных ОА. Согласно полученным данным, оба препарата достоверно снижали выраженность боли и функциональных нарушений. Однако через 6 нед терапии в группе этодолака было отмечено значительно меньше осложнений со стороны ЖКТ, чем в контрольной группе: 8,3 и 23,3% соответственно. РКИ, проведенное W. Dick и соавт. [36] (n=116), показало преимущество этодолака 600 мг/сут в сравнении с пироксикамом 20 мг/сут. Через 6 нед терапии число пациентов со значимым улучшением в группе этодолака составило 60%, в контрольной группе — только 39%.

Эффективность и хорошая переносимость этодолака были подтверждены в двух масштабных наблюдательных исследованиях, проведенных французскими учеными. В ходе этой работы этодолак был назначен более чем 55 тыс. пациентов с РА, АС и ОА. Необходимая доза препарата определялась лечащими врачами в зависимости от клинической ситуации и варьировала от 200 до 600 мг/сут, длительность приема составляла до 6 нед. Существенное улучшение состояния было отмечено у 33% больных РА, 42% — АС и 50% — ОА. При этом общее число НР составило 11%, из которых лишь 6 случаев были серьезными. Суммарно 89% пациентов оценили переносимость этодолака как хорошую или очень хорошую [37].

Одним из важнейших достоинств этодолака является низкий риск осложнений со стороны ЖКТ. Это подтверждает метаанализ 29 РКИ, проведенный в работе Y. Chen и соавт. [38]. Суммарный риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этодолака был в 3 раза ниже, чем на фоне приема неселективных НПВП: относительный риск (ОР) 0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,71. Аналогично, в 2 раза меньше была частота развития эндоскопических язв — ОР 0,50 (95% ДИ 0,05–4,67).

Низкая частота развития НПВП-гастропатии при использовании этодолака подтверждена в серии эндоскопических исследований [39, 40]. Так, L. Laine и соавт. [41] сравнили действие плацебо, этодолака 800 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут на слизистую оболочку желудка у 52 здоровых добровольцев, принимавших эти препараты в течение 4 нед. Общая площадь эрозий слизистой оболочки желудка на момент окончания исследования в группе этодо-

лака была сопоставима с группой плацебо и гораздо меньше, чем в группе напроксена: 13,9; 29,0 и 58,3 мм² соответственно (p<0,02). A. Таһа и соавт. [42] сравнили эндоскопическую картину у 30 пациентов с РА, в течение 4 нед принимавших этодолак 600 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Видимые изменения ЖКТ были обнаружены у 20% пациентов, получавших этодолак, и 53% получавших напроксен (p<0,05).

Большой интерес представляет исследование кишечной кровопотери, связанной с приемом этодолака. P. Leese [43] сравнил кровопотерю из органов ЖКТ (с помощью ⁵¹Cr-меченных эритроцитов) у 30 здоровых добровольцев, использовавших это лекарство в дозах 600 и 1200 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут. Через 21 день приема НПВП объем кровопотери был достоверно меньше в группах добровольцев, получавших разные дозы этодолака, чем в группе напроксена: 0,38; 0,45 и 1,2 мл/сут соответственно (p<0,05).

Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании этодолака изучена недостаточно. В уже упомянутом выше метаанализе 29 РКИ [38], ОР развития инфаркта миокарда для этого препарата (в сравнении с неселективными НПВП) оценивается как 0,50 (95% ДИ 0,09–2,66). По данным метаанализа 25 популяционных исследований кардиоваскулярных осложнений, связанных с НПВП (18 независимых популяций), риск развития данной патологии для этодолака находится на достаточно умеренном, среднем уровне: ОР 1,55 (95% ДИ 1,16–2,06) [44].

Влияние этодолака на функцию почек оценивалось в ходе серии РКИ при ОА и РА (n=2629). Было показано, что этот препарат не вызывает ренальных осложнений у лиц без исходной патологии почек и не способствует прогрессированию умеренной и слабо выраженной почечной недостаточности [45]. Отсутствие значимого негативного действия этодолака (в том числе в высоких дозах) при сроке приема от 4 до 14 дней на функцию почек было показано в двух исследованиях, проведенных в группах здоровых добровольцев [46, 47].

Таким образом, этодолак представляет собой сбалансированный по соотношению эффективности, удобства применения и безопасности препарат из группы НПВП. В пользу этодолака говорят длительная серия масштабных клинических испытаний и большой опыт применения этого лекарства в реальной клинической практике многих развитых стран мира. Важным преимуществом этодолака является низкий риск НР со стороны ЖКТ — как диспепсии, так и потенциально опасных осложнений, таких как язвы и кровотечения. Основной «точкой приложения» этодолака следует считать контроль боли при хронических РЗ, таких как РА и ОА. Конечно, требуются собственные российские исследования для оценки лечебного потенциала и переносимости этого интересного препарата.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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



Рис. 3. Сравнение эффективности этодолака, напроксена и плацебо при ОА (n=245), адаптировано из работы R. Dore и соавт. [34]

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):119-30. doi: 10.1037/a0035514
- http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
- Ali A, Arif AW, Bhan C, et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. 2018 Sep 13;10(9):e3293. doi: 10.7759/cureus.3293
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscCanada.org). 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
- Balfour JA, Buckley MM. Etodolac. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1991 Aug;42(2):274-99. doi: 10.2165/00003495-199142020-00008
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7563-8. doi: 10.1073/pnas.96.13.7563
- Brocks DR, Jamali F. Etodolac clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Apr;26(4):259-74. doi: 10.2165/00003088-199426040-00003
- <https://www.ndrugs.com/?s=etodolac&showfull=1>
- Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007357. doi: 10.1002/14651858.CD007357.pub2
- Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al. Conventional and extended-release etodolac for postsurgical dental pain. *Clin Ther*. 1999 Aug;21(8):1333-42. doi: 10.1016/S0149-2918(99)80034-4
- Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Cölok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: a randomised, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Mar 1;19(2):e149-56. doi: 10.4317/medoral.19518
- Comfort MB, Tse AS, Tsang AC, McGrath C. A study of the comparative efficacy of three common analgesics in the control of pain after third molar surgery under local anaesthesia. *Aust Dent J*. 2002 Dec;47(4):327-30. doi: 10.1111/j.1834-7819.2002.tb00546.x
- Silva de Oliveira JC, Grossi de Oliveira GA, Bassi AP. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;74(8):1524-30. doi: 10.1016/j.joms.2016.04.003. Epub 2016 Apr 13.
- Lin S, Levin L, Emodi O, et al. Etodolac versus dexamethasone effect in reduction of postoperative symptoms following surgical endodontic treatment: a double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):814-7. Epub 2006 Apr 17.
- Casey R, Zadra J, Khonsari H. A comparison of etodolac (Ultradol) with acetaminophen plus codeine (Tylenol #3) in controlling post-surgical pain in vasectomy patients. *Curr Med Res Opin*. 1997;13(10):555-63. doi: 10.1185/03007999709113329
- Bellamy N. Etodolac in the management of pain: a clinical review of a multipurpose analgesic. *Inflammopharmacology*. 1997;5(2):139-52. doi: 10.1007/s10787-997-0023-8
- Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute post-operative pain: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci*. 2015 Feb;77(1-2):81-93.
- Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of etodolac and diclofenac sodium injection in patients with postoperative orthopedic pain. *Curr Med Res Opin*. 2011 Nov;27(11):2107-15. doi: 10.1185/03007995.2011.619179. Epub 2011 Sep 23.
- D'Hooghe M. Double-blind, parallel-group evaluation of etodolac and naproxen in patients with acute sports injuries. *Clin Ther*. 1992 Jul-Aug;14(4):507-16.
- Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423-9. doi: 10.1185/03007999109111513
- Hatori M, Kokubun S. Clinical use of etodolac for the treatment of lumbar disc herniation. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(3):193-201. doi: 10.1185/03007999909114091
- Arriagada M, Arinovic R. Etodolac versus piroxicam in the treatment of acute lumbago. Double-blind study. *Rev Med Chil*. 1992 Jan;120(1):54-8.
- Porzio F. Meta-analysis of three double-blind comparative trials with sustained-release etodolac in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int*. 1993;13(2 Suppl):S19-24. doi: 10.1007/BF00290280
- Porzio F. Meta-analysis of two double-blind comparative studies with the sustained-release form of etodolac in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1993;13(2 Suppl):S25-30. doi: 10.1007/BF00290281
- Spencer-Green G. Low dose etodolac in rheumatoid arthritis: a review of early studies. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Feb;47:3-9; discussion 48-50.
- Schnitzer TJ, Constantine G. Etodolac (Lodine) in the treatment of osteoarthritis: recent studies. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Feb;47:23-31.
- Lonauer G, Tisscher JR, Lim HG, Bijlsma JW. Double-blind comparison of etodolac and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1993;13(2):70-7. doi: 10.1185/03007999309111535
- Neustadt DH. Double blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Feb;47:17-22.
- Paulus HE, Di Primeo D, Sharp JT, et al. Long-Term Etodolac Study Investigators. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):470-81.
- Grisanti AM, Vaz AA, Samara AM. Comparison of etodolac and diclofenac in osteoarthritis of the knee. *Clin Ther*. 1992 Nov-Dec;14(6):791-800.

33. Lückner PW, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994;14(2):29-38.
34. Dore R, Ballard I, Constantine G, McDonald P. Efficacy and safety of etodolac and naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 1995 Jul-Aug;17(4):656-66. doi: 10.1016/0149-2918(95)80042-5
35. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(5-6):203-16.
36. Dick WC, Bulstra S, Schardijn GH, Feenstra RM. Safety and efficacy of etodolac compared with piroxicam in patients with degenerative joint disease of the knee. *Clin Ther.* 1992 Jul-Aug;14(4):517-26.
37. Benhamou CL. Large-scale open trials with etodolac (Lodine) in France: an assessment of safety. *Rheumatol Int.* 1990;10 Suppl:29-34. doi: 10.1007/BF02274753
38. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008 Apr;12(11):1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110
39. Russell RI. Endoscopic evaluation of etodolac and naproxen, and their relative effects on gastric and duodenal prostaglandins. *Rheumatol Int.* 1990;10 Suppl:17-21. doi: 10.1007/BF02274751
40. Van Eeden A, Schotborgh RH, Tytgat GN. An endoscopic evaluation of the effects of etodolac and diclofenac on the gastric and duodenal mucosa. *Clin Ther.* 1990 Nov-Dec;12(6):496-502.
41. Laine L, Sloane R, Ferretti M, Cominelli F. A randomized double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production. *Gastrointest Endosc.* 1995 Nov;42(5):428-33. doi: 10.1016/S0016-5107(95)70045-5
42. Taha AS, McLaughlin S, Sturrock RD, Russell RI. Evaluation of the efficacy and comparative effects on gastric and duodenal mucosa of etodolac and naproxen in patients with rheumatoid arthritis using endoscopy. *Br J Rheumatol.* 1989 Aug;28(4):329-32. doi: 10.1093/rheumatology/28.4.329
43. Leese P. Comparison of the effects of etodolac SR and naproxen on gastro-intestinal blood loss. *Curr Med Res Opin.* 1992;13(1):13-20. doi: 10.1185/03007999209115217
44. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Jun;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437
45. Brater DC. Evaluation of etodolac in subjects with renal impairment. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1990;10(1):44-55.
46. Svendsen KB, Bech JN, Sorensen TB, Pedersen EB. A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Aug;56(5):383-8. doi: 10.1007/s002280000161
47. Brater DC, Brown-Cartwright D, Anderson SA, Uaamnuichai M. Effect of high-dose etodolac on renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 Sep;42(3):283-9. doi: 10.1038/clpt.1987.148

Оптимизация тактики хирургического лечения больных с коксовертебральным синдромом. Клиническое наблюдение

Каргальцев А.А., Макаров М.А., Амирджанова В.Н.

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:
Александр Александрович Каргальцев;
alexk10001@gmail.com

Contact:
Aleksandr Kargaltsev;
alexk10001@gmail.com

Поступила 06.06.19

Коксовертебральный синдром (КВС; в зарубежной литературе — hip-spine syndrome) — сочетание поражения тазобедренного сустава в виде остеоартрита (ОА) и поясничного отдела позвоночника в виде стеноза (центрального, фораменального) и/или спондилолистеза. У пациентов с КВС основная трудность заключается в правильной диагностике и определении тактики хирургического или консервативного лечения. Представлено клиническое наблюдение пациентки с КВС, алгоритм обследования для определения значимости патологии периферических нервов и ОА тазобедренных суставов, обсуждается выбор тактики хирургического лечения.

Ключевые слова: коксовертебральный синдром; остеоартрит; стеноз поясничного отдела позвоночника; игольчатая электромиография.

Для ссылки: Каргальцев АА, Макаров МА, Амирджанова ВН. Оптимизация тактики хирургического лечения больных с коксовертебральным синдромом. Клиническое наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):474–477.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH HIP-SPINE SYNDROME: A CLINICAL CASE Kargaltsev A.A., Makarov M.A., Amirdzhanova V.N.

Coexisting hip osteoarthritis (OA) and lumbar spinal stenosis (central and foraminal) and/or spondylolisthesis is called a hip-spine syndrome (HSS). The central problem is correctly diagnosing and determining the tactics of surgical or medical treatment for patients with HSS. The paper describes a clinical case of a female patient with HSS and an examination algorithm for determining the significance of peripheral neuropathy and hip OA and discusses the choice of surgical treatment tactics.

Keywords: hip-spine syndrome; osteoarthritis; lumbar spinal stenosis; needle electromyography.

For reference: Kargaltsev AA, Makarov MA, Amirdzhanova VN. Optimization of surgical treatment tactics for patients with hip-spine syndrome: a clinical case. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):474–477 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-474-477

Коксовертебральный синдром (КВС; hip-spine syndrome) в литературе описан как сочетание остеоартрита (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) и поражения поясничного отдела позвоночника в виде дегенеративного стеноза и/или спондилолистеза [1]. Термин был впервые введен канадскими ортопедами С. Offierski и I. Macnab в 1983 г. [2].

Основную сложность в диагностике КВС представляют выявление источника боли и последующий выбор метода лечения у пациентов, так как при неправильно выбранной тактике «первой операции» второе оперативное вмешательство зачастую имеет худшие результаты [3, 4]. Жалобы на боль в ягодичной области, бедре, паху и/или области коленного сустава, иногда с нарушением походки, боль в поясничном отделе позвоночника являются типичными как для пациентов с ОА ТБС, так и для больных с дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника [5]. Причина жалоб при сочетании обоих заболеваний часто является неочевидной и может привести к ошибкам в тактике лечения [6, 7].

Представляем клиническое наблюдение пациентки с КВС и сложностями диагностики ведущей патологии.

Пациентка П., 70 лет, отмечала периодические боли в поясничном отделе позвоночника с 40-летнего возраста. В последние 2 года появились хромота, боль в паховой и ягодичной областях, ограничение движений в ТБС. В последние 6 мес отмечает ночные боли, периодическую «слабость» мышц ног, боли в ягодичной и паховой областях.

При физикальном осмотре: пациентка передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры. Походка изменена — умеренная хромота на обе нижние конечности, больше слева. Отмечается ограничение движений в обоих ТБС (см. таблицу). Болезненна пальпация в области больших вертелов, в паховых и ягодичных областях в проекции суставов, подвздошно-большеберцовых трактов.

Сухожильные рефлексы нижних конечностей снижены. Сила четырехглавых мышц по шкале MRC (Medical Research Council) снижена до 4 баллов (при тестировании отмечается боль в паховых областях), ходьба на пятках и носках не изменена. Чувствительность кожных покровов не снижена, трофических нарушений в нижних конечностях нет. Умеренная гипотрофия четырехглавых мышц с двух сторон.

По данным рентгенографии ТБС — рентгенологические признаки ОА правого ТБС 2–3-й

стадии, ОА левого ТБС 3-й стадии по классификации Kellgren–Lawrence (рис. 1). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника — центральный дегенеративный стеноз с шириной позвоночного канала до 8–9 мм на уровнях $L_{III}-S_I$, фораминальный стеноз на уровне $L_{III}-V$ с двух сторон, $L_{IV}-V$ справа, L_V-S_I с двух сторон (рис. 2, 3), минимальный ретролистез L_V .

Интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 70 мм, оценка по шкале Харриса (Harris Hip Score) — 70 баллов, опросник Освестри — 40%.

Пациентка ранее консультирована травматологом-ортопедом, рекомендовано тотальное эндопротезирование левого ТБС в связи с рентгенологической картиной ОА 3-й стадии по классификации Kellgren–Lawrence, наличием боли и функциональными ограничениями (хромота, ограничение движений в ТБС).

Для уточнения источника боли в полость обоих ТБС под ультразвуковым контролем введен местный анестетик ро-

пивакаин 7,5 мг/мл, по 2 мл в каждый сустав, отмечено уменьшение боли до 20 мм ВАШ на срок до 3 ч.

В связи с кратковременным купированием боли для исключения патологии периферических нервов проведена игольчатая электромиография параспинальных мышц и мышц нижних конечностей. Выявлена выраженная спонтанная активность в виде положительных острых волн и потенциалов фибрилляций в параспинальных мышцах на уровне $L_{III}-V$ и в мышцах нижних конечностей, иннервируемых корешками с L_{III} и ниже с двух сторон, перестройка потенциалов двигательных единиц по типу денервации-реиннервации. Для исключения генерализованной нервно-мышечной патологии проведена игольчатая миография параспинальных мышц на уровне T_{VII} , где не отмечено патологических изменений. По результатам миографии можно судить о наличии сдавления нервных структур на уровне $L_{III}-V$.

С учетом клинически значимого стеноза и текущего денервационного процесса в мышцах поясничного отдела позвоночника и нижних конечностей рекомендовано проведение декомпрессии стеноза в качестве первого этапа хирургического лечения. После нейрохирургического вмешательства отмечено уменьшение боли с 70 до 40 мм ВАШ, оценка по опроснику Освестри — 28,8%. В связи с сохраняющейся симптоматикой ОА вторым этапом лечения проведено тотальное эндопротезирование левого ТБС (рис. 4) с хорошим результатом: стойким снижением боли до 5 мм ВАШ и улучшением функционального статуса (оценка по шкале Харриса — 90 баллов, по опроснику Освестри — 6,6%) через 3 мес после вмешательства.

Объем движений в ТБС

Движения	Правый ТБС	Левый ТБС
Сгибание без боли	95°	90°
Разгибание	0°	0°
Внутренняя ротация	5°	0°
Наружная ротация	20°	15°
Отведение	30°	25°

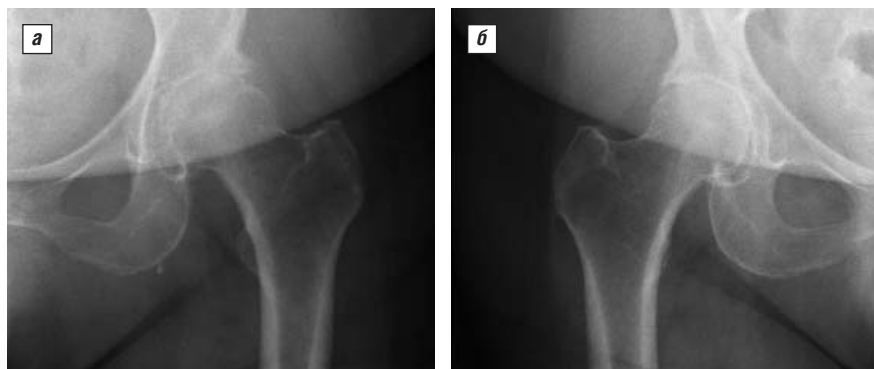


Рис. 1. Рентгенограммы левого (а) и правого (б) ТБС больной П.



Рис. 2. МРТ. Аксиальные срезы межпозвоночных дисков $L_{III}-IV$ (а), $L_{IV}-V$ (б) и L_V-S_I (в) больной П.

Обсуждение

Проблема выявления источника боли и определения тактики хирургического или консервативного лечения у пациентов с КВС обсуждается как в зарубежной, так и в отечественной литературе [1, 8–11]. Неправильная оценка источника жалоб может приводить к ошибкам в выборе тактики хирургического лечения. Так, по данным некоторых авторов, у пациентов с проведенной нейрохирургической декомпрессией дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника, без предваритель-

ного обследования ТБС, в 24% случаев не отмечалось уменьшения жалоб. После дообследования пациентам диагностирован ОА ТБС [12, 13] и проведено второе хирургическое вмешательство. В таких случаях итоговый результат оказался хуже, так как нейрохирургическое лечение пациентам исходно не требовалось [3]. Обратная ситуация, когда болевой синдром сохранялся после тотального эндопротезирования ТБС из-за недооценки вклада патологии поясничного отдела позвоночника, отмечалась в 29% случаев [8].

В диагностике при КВС чаще всего используются данные визуализации поясничного отдела позвоночника и ТБС — рентгенологическое исследование, компьютерная томография (КТ) и МРТ, данные физикального осмотра пациента — оценка движений в ТБС и неврологического дефицита (моторные и сенсорные нарушения) в нижних конечностях. Для более точного определения источника боли используется введение местного анестетика в полость сустава с оценкой регресса болевой симптоматики. По данным литературы, чувствительность данного метода достаточно высока и варьирует от 87% [14] до 97% [15], однако местные анестетики обладают хондротоксичностью, что ограничивает их применение [16]. Кроме того, уменьшение боли после введения местного анестетика в сустав может свидетельствовать о патологии сустава, но не позволяет исключить неврологические нарушения.

Для оценки денервации параспинальных мышц и мышц нижних конечностей у пациентов со стенозом поясничного отдела позвоночника достаточно широко применяется метод игольчатой миографии [17]. В рамках диагностики КВС этот метод описан в обзоре С.С. Devin и соавт. [1]. Они предлагают использовать его только в случае достоверно выявленного неврологического дефицита, что, по нашему мнению, является следствием недооценки значимости данной методики. При наличии выраженных признаков денервации мышц нижних конечностей и, особенно, мышц поясничного отдела позвоночника вопрос о лечении ТБС может откладываться из-за риска прогрессирования неврологического дефицита и ухудшения результатов реабилитации в послеоперационном периоде. Особенно ценным нам представляется исследование параспинальных мышц, так как их денервация может стать причиной формирования порочного круга: стеноз и/или спондилолистез обуславливает возникновение патологии параспинальных мышц, усиливается

нестабильность поясничного отдела позвоночника, что приводит к еще большему стенозу/листезу. При отсутствии признаков поражения невралгических структур операция на ТБС может облегчить боль в поясничном отделе позвоночника. Это происходит за счет изменения сагиттального позвоночно-тазового баланса и устранения сгибательно-приводящей контрактуры ТБС, типичной для ОА ТБС [18, 19].

Заключение

У данной пациентки, несмотря на явное поражение преимущественно левого ТБС (ограничение движений в нем, усиление боли при движениях и частичный ее регресс после внутрисуставных инъекций), по результатам игольчатой миографии установлена выраженная компрессия невралгических структур с наличием денервационных процессов в мышцах нижних конечностей и параспинальной мускулатуры. Из-за высокого риска прогрессирования неврологического дефицита, связанного с нагрузкой на поясничный отдел позвоночника в послеоперационном периоде при реабилитации, а также исходным моторным дефицитом, данной пациентке первым этапом выполнена нейрохирургическая декомпрессия стеноза. А с учетом наличия ОА и его вклада в болевой синдром вторым этапом проведено тотальное эндопротезирование левого ТБС.

Таким образом, при определении тактики хирургического лечения пациентов с КВС нельзя ограничиваться стандартными методами обследования (рентгенография, КТ, МРТ, физикальный осмотр, инъекции местного анестетика в полость сустава). Для оценки степени денервации мышц нижних конечностей и параспинальной мускулатуры, целесообразно проводить игольчатую миографию. Данное обследование позволяет определить наличие денервации, уточнить уровень клинически значимого стеноза в поясничном отделе [у нашей пациентки уровень стеноза выше (L_{III-V}), чем уровень спондилолистеза (L_V)] и исключить генерализованную нервно-мышечную патологию. Предложенная нами тактика обследования, включающая игольчатую миографию, позволила получить более полную информацию о больной с КВС, правильно определить тактику лечения и обосновать выбор первого хирургического вмешательства. Однако необходимо проведение исследования на адекватной выборке больных с сочетанием патологии поясничного отдела позвоночника и ОА ТБС.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарности

Авторы хотят выразить благодарность за помощь в проведении игольчатой миографии неврологам и нейрофизиологам: д.м.н. проф. С.С. Никитину, к.м.н. Е.С. Дружининой, А.Ф. Муртазиной.



Рис. 3. МРТ. Сагиттальный срез поясничного отдела позвоночника больной П.



Рис. 4. Рентгенография левого ТБС больной П. после операции

ЛИТЕРАТУРА

1. Devin CJ, McCullough KA, Yates AJ, Kang JD, et al. Hip-spine syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012 Jul;20(7):434-42. doi: 10.5435/JAAOS-20-07-434
2. Offierski CM, MacNab I. Hip-spine syndrome. *Spine.* 1983;8(3):316. doi: 10.1097/00007632-198304000-00014
3. Eneqvist T, Nemes S, Brisby H, et al. Lumbar surgery prior to total hip arthroplasty is associated with worse patient-reported outcomes. *Bone Joint J.* 2017;99-B:759-65. doi: 10.1302/0301-620X.99B6.BJJ-2016-0577.R2
4. Eneqvist T, Bulow E, Nemes S, et al. Patients with a previous total hip replacement experience less reduction of back pain following lumbar back surgery. *J Orthop Res.* 2018 Sep;36(9):2484-90. doi: 10.1002/jor.24018
5. Fogel GR, Esses SI. Hip spine syndrome: Management of coexisting radiculopathy and arthritis of the lower extremity. *Spine J.* 2003;3(3):238-41. doi: 10.1016/S1529-9430(02)00453-9
6. Brown MD, Gomez-Martin O, Brookfield KF, et al. Differential diagnosis of hip disease versus spine disease. *Clin Orthop.* 2004;1:280. doi: 10.1097/00003086-200402000-00044
7. Khan AM, McLoughlin E, Giannakas K, et al. Hip osteoarthritis: where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl.* 2004 Mar;86(2):119-21. doi: 10.1308/003588404322827518
8. Кирпичев ИВ, Кирпикова МН. Внесуставной болевой синдром после первичного протезирования тазобедренного сустава. *Клиницист.* 2016;10(1):17-21 [Kirpichev IV, Kirpikova MN. Extra-articular pain syndrome after primary prosthetic hip joint. *Klinitsist.* 2016;10(1):17-21 (In Russ.)].
9. Redmond JM, Gupta A, Nasser R, Domb BG. The hip-spine connection: understanding its importance in the treatment of hip pathology. *Orthopedics.* 2015;38(1):49. doi: 10.3928/01477447-20150105-07
10. Кудяшев АЛ, Хомянец ВВ, Шаповалов ВМ и др. Особенности хирургической тактики лечения пациентов с коксовертбральным синдромом. *Травматология и ортопедия России.* 2017;23(1):122-43 [Kudyashev AL, Khominets VV, Shapovalov VM, et al. Features of surgical treatment of patients with coke-vertebral syndrome. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2017;23(1):122-43 (In Russ.)].
11. Miyagi M, Kensuke Fukushima K, Inoue G, et al. Hip-spine syndrome: cross-sectional-study of spinal alignment in patients with coxalgia. *Hip Int.* 2019 Jan 14;29(1):21-5. Epub 2018 Oct 14.
12. Van Zyl A. Misdiagnosis of hip pain could lead to unnecessary spinal surgery. *SA Orthop J.* 2010;9(4):54-7.
13. Sembrano JN, Polly DW Jr. How Often Is Low Back Pain Not Coming From the Back. *Spine.* 2008;34(1):E27-E32. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818b8882
14. Kleiner JB, Thorne RP, Curd JG. The value of bupivacaine hip injection in the differentiation of coxarthrosis from lower extremity neuropathy. *J Rheumatol.* 1991;18(3):422-7.
15. Crawford RW, Gie GA, Ling RS, Murray DW. Diagnostic value of intraarticular anaesthetic in primary osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(2):279-81. doi: 10.1302/0301-620X.80B2.8299
16. Chu CR, Coyle CH, Chu CT, et al. In vivo effects of single intra-articular injection of 0.5% bupivacaine on articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):599-608. doi: 10.2106/JBJS.I.00425
17. Kuittinen P, Sipola P, Aalto TJ, et al. Correlation of lateral stenosis in MRI with symptoms, walking capacity and EMG findings in patients with surgically confirmed lateral lumbar spinal canal stenosis. *BMC Musculoskelet Dis.* 2014;15:247. doi: 10.1186/1471-2474-15-247
18. Piazzolla A, Solarino G. Spinopelvic parameter changes and low back pain improvement due to femoral neck anteversion in patients with severe unilateral primary hip osteoarthritis undergoing total hip replacement. *Eur Spine J.* 2018 Jan;27(1):125-34. doi: 10.1007/s00586-017-5033-7
19. Eguchi Y, Iida S, Suzuki C, et al Spinopelvic Alignment and Low Back Pain after Total Hip Replacement Arthroplasty in Patients with Severe Hip Osteoarthritis. *Asian Spine J.* 2018;12(2):325-34. doi: 10.4184/asj.2018.12.2.325

Редкие ревматические болезни. Рецидивирующий полихондрит. Клиническое наблюдение

Семизарова И.В.¹, Елисеева Л.Н.¹, Давыдова А.Ф.², Басте З.А.¹, Кисьян Ж.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;
²ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия
350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health Russia, Krasnodar, Russia;
²S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Research Institute, Krasnodar, Russia
14, Mitrofan Sedin St., Krasnodar 350063; 24, First May St, Krasnodar 350086

Контакты:

Ирина Вячеславовна Семизарова;
Semizarovaiv@mail.ru

Contact:

Irina Semizarova;
Semizarovaiv@mail.ru

Поступила 04.04.19

Особые трудности в клинической практике представляет диагностика заболеваний, сопровождающихся лихорадочным синдромом. Традиционный диагностический алгоритм в таком случае предусматривает исключение инфекций, онкологической патологии и ревматических заболеваний. Причинами лихорадки могут быть тяжелые варианты ревматоидного артрита, системные васкулиты и диффузные заболевания соединительной ткани, а также редкие заболевания, трудность диагностики которых обусловлена малой осведомленностью о болезни и отсутствием специфических клинико-лабораторных и инструментальных признаков. В их число входит, в частности, и рецидивирующий полихондрит (РПХ).

РПХ — редкое системное воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к ее структурным изменениям вплоть до полной деструкции. Преимущественно страдают хрящи слухового аппарата, носа, трахеи, суставов. В последние годы подчеркивается тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы при РПХ. Данное заболевание наблюдается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, главным образом в возрасте 40–60 лет, преимущественно у лиц белой расы, но встречается и в других популяциях. Этиология РПХ неизвестна. Патогномоничных лабораторных и инструментальных тестов для диагностики РПХ не существует. Унифицированный подход к лечению РПХ не разработан. Проведен анализ имеющихся данных о патогенезе, разнообразных клинических проявлениях и методах лечения заболевания. Дано описание собственных наблюдений РПХ.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит.

Для ссылки: Семизарова ИВ, Елисеева ЛН, Давыдова АФ и др. Редкие ревматические болезни. Рецидивирующий полихондрит. Клиническое наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):478–481.

RARE RHEUMATIC DISEASES. RELAPSING POLYCHONDROSIS: A CLINICAL CASE

Semizarova I.V.¹, Eliseeva L.N.¹, Davydova A.F.², Baste Z.A.¹, Kisian Zh.A.²

The diagnosis of a disease accompanied by febrile syndrome presents special problems in clinical practice. The traditional diagnostic algorithm in this case involves the exclusion of infections, cancer, and rheumatic diseases. The causes of fever can be severe types of rheumatoid arthritis, systemic vasculitis, and diffuse connective tissue diseases, as well as rare diseases, the difficulty of diagnosis of which is due to low awareness of the disease and the absence of specific clinical, laboratory, and instrumental signs. These also include relapsing polychondritis (RPC) in particular.

RPC is a rare systemic inflammatory disease of cartilage tissue, which leads to its structural changes resulting in complete destruction. Cartilages of the acoustic apparatus, nose, trachea, and joints are mainly affected. The severity of cardiovascular injury in RPC has recently been emphasized. This disease is observed with equal frequency in men and women, primarily at the age of 40–60 years, predominantly in white people, but it also occurs in other populations. The etiology of RPC is unknown. There are no pathognomonic laboratory and instrumental tests for the diagnosis of RPC. A unified approach to treating this condition has not been elaborated. The available data on the pathogenesis, various clinical manifestations and treatment options of the disease are analyzed. The authors' own observations of RPC are depicted.

Keywords: relapsing polychondritis.

For reference: Semizarova IV, Eliseeva LN, Davydova AF, et al. Rare rheumatic diseases. Relapsing polychondritis: a clinical case. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):478–481 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-478-481

Особые трудности в клинической практике представляет диагностика заболеваний, сопровождающихся лихорадочным синдромом. Традиционный диагностический алгоритм в таком случае предусматривает исключение инфекционной, онкологической патологии и ревматических заболеваний. Причинами лихорадки могут быть тяжелые варианты ревматоидного артрита, системные васкулиты и диффузные заболевания соединительной ткани, а также редкие заболевания, трудность диагностики которых обусловлена малой осведомленностью о болезни и отсутствием специфических клинико-лабораторных и инструментальных признаков. В их число входит, в частности, и рецидивирующий полихондрит (РПХ), или системная хондромалиция.

РПХ — редкое системное воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к ее структурным изменениям вплоть до полной деструкции [1, 2]. Первое описание РПХ датируется 1923 г., когда клиническая картина болезни была описана под названием «полихондропатия». Jaksh-Wartenhorst наблюдал 32-летнего пациента с лихорадкой, асимметричным полиартритом, болью и набуханием ушных раковин и носа, стенозом наружного слухового прохода и снижением слуха [2]. Термин «рецидивирующий полихондрит», предложенный Pearsons в 1960 г. и подчеркивающий течение заболевания в виде чередования обострений и ремиссий, применяется до настоящего времени [2, 3].

РПХ следует отличать от перихондрита (асептического и гнойного), который может

развиваться во всех структурах, имеющих хрящ, в ответ на травму и инфекционное повреждение. В частности, наиболее часто после травм развивается перихондрит реберных хрящей, ушной раковины (травмы и гнойные поражения наружного уха), хрящей гортани (как осложнение интубации или лучевой терапии при раке гортани). Перихондрит может развиваться вследствие общего инфекционного заболевания (малярия, грипп, сепсис) и специфических поражений (туберкулез, сифилис).

В отличие от перихондрита с установленной этиологией, патогенез РПХ связывают с аутоиммунными процессами неизвестной этиологии. К настоящему времени в мире описано около 800 случаев. По данным клиники Мэйо, частота заболевания составляет 3,5 случая на 1 млн населения [4] и ежегодно РПХ фиксируется у 30 новых пациентов. Считают, что для РПХ не характерны гендерные и возрастные различия (мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, описаны больные в возрасте от 2 до 80 лет), но у лиц белой расы (европеоиды) заболевание выявляется более часто [2, 3, 5].

Отличительной особенностью РПХ является волнообразное течение, поражение хряща с локализацией в разных органах (в первую очередь, ушные раковины), далее, в порядке убывания, выявляют артрит, хондрит носовой перегородки, разнообразные поражения глаз, носа, дыхательной (трахея, гортань, бронхи) и сердечно-сосудистой систем [2].

Клинические проявления РПХ зависят от локализации поражения, продолжительности и выраженности воспаления. В первые годы заболевание, как правило, протекает в виде рецидивирующего, волнообразного процесса, но в последующем оно может приобретать непрерывно прогрессирующее течение. Чаще всего рецидивы наблюдаются в одной и той же области, но возможно и вовлечение новых участков.

Начало заболевания чаще ассоциировано с лихорадкой, потерей массы тела, кожной сыпью [2, 3, 6], причину которых при рутинном обследовании установить не представляется возможным. Сопутствующие изменения в виде слабости и боли в мышцах отвлекают внимание от локальных симптомов, которые обычно становятся клинически значимыми в более поздние сроки.

Среди клинических проявлений ведущее место по частоте занимает поражение ушных раковин (от 85 до 95% случаев), которые уплотняются, увеличиваются в размере, отекают и приобретают фиолетово-багровый цвет, без вовлечения в процесс мочки уха. Обычно воспаление носит двусторонний характер, но первая атака бывает односторонней. Она может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель с периодами ремиссии различной длительности. Повторные эпизоды воспаления сопровождаются деформацией ушных раковин, которые становятся бесформенными, отвисшими и дряблыми. Если в воспалительный процесс вовлекаются структуры среднего и внутреннего уха, возможны слуховые и вестибулярные расстройства, шум в ушах, снижение слуха, ощущение заложенности уха.

К ревматологам пациенты с РПХ обращаются при наличии артропатий, встречающихся в 52–85% случаев и проявляющихся артралгиями, моно- или полиартритами крупных и мелких суставов, а также поражением грудино-реберных сочленений, которые могут сопровождаться формированием «разболтанной грудной клетки» [2–5]. Су-

ставные проявления могут исчезать самостоятельно или на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7, 8]. Поражение хрящей носа и придаточных пазух регистрируют в 48–72% случаев. Хондрит носовой перегородки сопровождается ринореей, заложенностью, неприятным чувством распирания и носовыми кровотечениями, в поздних стадиях формируется седловидная деформация спинки носа [8]. Поражение органов зрения встречается в 50% случаев. Отмечают офтальмоплегия, периорбитальный отек, проптоз с хемозом (выпячивание глазного яблока, сопровождающееся отеком конъюнктивы), реже выявляют склерит, эписклерит, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, увеит, ретинопатию, ишемическую нейропатию глазного нерва, артериальные и венозные тромбозы сетчатки [6, 7]. Примерно в четверти случаев при РПХ возникает поражение дыхательных путей. В некоторых случаях оно бывает ограниченным и может протекать бессимптомно, не оказывая существенного влияния на состояние пациента. Однако именно воспаление хрящей дыхательной системы — наиболее тяжелое проявление РПХ, занимающее первое место в числе причин смерти этих больных.

При поражении трахеи и гортани появляются одышка, непродуктивный кашель, затруднение дыхания, боль, осиплость голоса и дисфония. При воспалении хряща бронхов развивается клиническая картина, напоминающая бронхиальную астму. На ранних стадиях воспаления затруднение дыхания обусловлено отеком соединительной ткани. В последующем, вследствие разрушения хрящей, возможно спадение пораженных участков дыхательных путей при глубоком, резком вдохе и выдохе, что может быть непосредственной причиной летального исхода [2, 3, 6].

В каждом четвертом случае РПХ выявляются признаки поражения сердечно-сосудистой системы. Как и вовлечение дыхательных путей, оно нередко становится причиной смерти больных [4]. Чаще всего при РПХ наблюдается аортальная недостаточность, реже развиваются аритмии, перикардит и разные варианты нарушения проводимости [6].

Для диагностики РПХ используются критерии McAdam (1976). Диагноз считается достоверным при выявлении трех из шести критериев [2, 3, 5]:

- 1) двусторонний воспалительный процесс в области ушных раковин;
- 2) наличие неэрозивного серонегативного полиартрита;
- 3) воспаление в области носовой перегородки;
- 4) воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит/эписклерит и/или увеит;
- 5) воспаление хрящевых структур трахеи, гортани и бронхов;
- 6) повреждение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружениями.

В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение либо эффект от терапии глюкокортикоидами (ГК) [3, 4, 8].

Лабораторные исследования не являются диагностически значимыми и в основном используются для исключения других заболеваний. РПХ сопровождается неспецифическими лабораторными сдвигами: в синовиальной жидкости могут обнаруживаться признаки умеренного воспаления, в анализах крови могут быть обнаружены нор-

моцитарная и нормохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ или концентрации γ -глобулинов, иногда определяются ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (АНА), у 25% пациентов — антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Нарушение функции почек может свидетельствовать о присоединении васкулита. Выявление АНЦА, преимущественно связывающихся с протеиназой-3, предполагает наличие у больного гранулематоза Вегенера, который имеет сходную клиническую картину. Аутоиммунный механизм заболевания подтверждается обнаружением в крови больных в период высокой активности заболевания большого количества антител к коллагену II типа. В поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресцентном исследовании определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3.

При патологоанатомическом исследовании [3, 7, 8] обнаруживают деструктивные изменения в соединительнотканно-хрящевой зоне, обусловленные действием мононуклеарных клеток, и в частности CD4 лимфоцитов. Также отмечают локальную активацию комплемента, повышение содержания антиколлагеновых антител и клеточную иммунную реакцию на компоненты хряща. Недавно подобные изменения были обнаружены у трансгенных мышей, иммунизированных коллагеном II типа. Данные наблюдения также подтверждают роль аутоиммунного механизма в развитии полихондрита [2, 3].

Лечение рецидивирующего полихондрита

Унифицированного подхода к лечению РПХ не существует. В связи с редкостью заболевания не проводилось клинических исследований, имеющих целью сравнительную оценку разных лекарственных препаратов. При легких поражениях и воспалительных процессах средней тяжести применяются невысокие дозы ГК (15–20 мг) [2, 5, 6]. В тяжелых случаях (поражение аорты, сердца, сосудов, дыхательных путей, почек, глаз и внутреннего уха) дозу ГК увеличивают до 40–60 мг. Возможна пульс-терапия, а также комбинация с иммунодепрессантами. [3–5]. Иммуносупрессоры применяют в качестве препаратов, позволяющих снизить дозу ГК (циклофосфамид 2–3 мг/кг в день или 1 г внутривенно в виде пульс-терапии, циклоспорин 4–15 мг/кг, пеницилламин) [4, 8, 9], хотя эффективность данных препаратов никогда не сравнивалась.

Данные об использовании других препаратов (метотрексат, азатиоприн, колхицин) представлены в форме сообщений об успешном лечении отдельных пациентов [8, 9].

Оптимистичными представляются сообщения об успешном применении генно-инженерных биологических препаратов для лечения рефрактерных случаев РПХ. Недавно при РПХ с переменным успехом стали применять антитела к CD4 и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) [3, 8, 10]. Ввиду того что заболевание редкое, контролируемые исследования не проводились. Прогноз при РПХ зависит от локализации, тяжести поражения и частоты рецидивов. Продолжительность жизни пациентов после появления первых симптомов РПХ колеблется от 10 мес до 20 лет [7, 8, 10].

При тяжелых поражениях бронхов, трахеомалиции, стенозах гортани и трахеи необходимы хирургические вмешательства: трахеобронхиальное стентирование, сегментарная резекция бронхов или трахеостомия. Развитие аортальной недостаточности является показанием для протезирования клапана либо участка аорты [4, 9].

За 35 лет существования ревматологического отделения ГБУЗ НИИ-ККБ №1 г. Краснодара было диагностировано два случая РПХ. Приводим истории болезни этих пациентов как пример успешной прижизненной диагностики и лечения данного заболевания.

Больной К., 42 лет, поступил с жалобами на болезненность, припухание, покраснение ушных раковин, болезненность при пальпации носа, повышение температуры тела до 40 °С, боль в суставах.

Из анамнеза: заболел в августе 2010 г., когда появились вышеперечисленные жалобы. Обследовался у оториноларинголога, дерматолога по поводу подозрения на рожистое воспаление. Направлен в ревматологическое отделение для уточнения диагноза в связи с сохраняющейся лихорадкой.

При осмотре: ушные раковины гиперемированы, отечны (рис. 1). Болезненность при пальпации спинки носа. Температура тела 37,5 °С. В легких хрипов нет, дыхание везикулярное. Число дыханий 18 в 1 мин. Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено: ритм правильный, тоны ясные, шумов нет. Число сердечных сокращений (ЧСС) — 78 в 1 мин, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. В крови умеренный лейкоцитоз ($11,42 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ до 28 мм/ч и концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 16,15 мг/л. Остальные данные обследования, включая биохимический анализ, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерную томографию головного мозга, грудной клетки, брюшной полости, — в пределах нормы. Заключение оториноларинголога: хондрит ушных раковин и носа. Рентгенография кистей и стоп без патологии. Учитывая наличие у пациента лихорадки, хондрита ушных раковин и носа, полиартралгий, диагностирован РПХ.

Проведена пульс-терапия преднизолоном 240 мг внутривенно капельно с положительной динамикой: температура тела нормализовалась, боль и припухание ушных раковин уменьшились. Пациент переведен на пероральный прием преднизолона в дозе 30 мг/сут. Сохранялась нормальная температура, исчезла болезненность при пальпации ушных раковин. Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжать прием преднизолона по 30 мг/сут. Повторная консультация проведена через 2 мес. Пациент продолжал принимать преднизолон. Изменения в ушных раковинах не рецидивировали, болезненности при пальпации ушей и носа не было. СОЭ — 18 мм/ч, уровень СРБ — 6,4 мг/л. Рекомендовано медленное снижение дозы преднизолона до минимальной поддерживающей. В последующие годы и по настоящее время пациент находится на поддерживающей терапии метипредом по 6 мг/сут. Рецидивов заболевания не наблюдалось, лабораторные показатели в пределах нормы (СОЭ — 12 мм/ч, уровень СРБ — 4,5 мг/л).

Пациентка Н., 55 лет, поступила в ревматологическое отделение в августе 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, боль в суставах верхних и нижних конечностей, боль, отечность и покраснение ушных раковин, потерю массы тела до 8 кг за последние 2 мес.

Заболела остро, в июне 2013 г., без видимой причины, когда появились болезненная припухлость, гиперемия сначала левой, затем правой ушной раковины. Через 3–5 дней повысилась температура до 38 °С, присоединились боли в мелких суставах кистей. Осмотрена отоларингологом, инфекционистом, аллергологом по месту жительства. Состояние было расценено как аллергическая реакция. Принимала антигистаминные препараты без эффекта. Так как сохранялась



Рис. 1. Внешний вид ушных раковин пациента К., 42 лет

температурная реакция, больная была направлена в ревматологическое отделение ККБ для уточнения диагноза.

При поступлении: состояние относительно удовлетворительное, пониженного питания, температура тела 37,9 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Обе ушные раковины резко гиперемированы, припухшие (рис. 2). Болезненность спинки носа при пальпации. В легких дыхание везикулярное. Частота дыханий — 19 в 1 мин. Со стороны сердечно-сосудистой системы нарушений не выявлено: ритм правильный, тоны ясные, ЧСС — 82 в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст. В клиническом анализе крови увеличение СОЭ до 32 мм/ч, лейкоцитоз $11,43 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ — 20 мг/л. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп — без существенных изменений. Консультация оториноларинголога: хондрит ушных раковин и носа.

Исходя из того что у пациентки имеются конституциональные симптомы (лихорадка, потеря массы тела), хондрит ушных раковин и носа, полиартралгии, диагностирован РПХ.

Назначен преднизолон 240 мг внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора трижды с последующим переводом на пероральный прием метипреда 20 мг/сут. На фоне проводимой терапии температура тела нормализовалась, боль и припухание в ушных раковинах исчезли, СОЭ снизилась до 15 мм/ч, СРБ — до 5,1 мг/л. Пациентка выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить прием метипреда 20 мг/сут.

В течение 2 лет состояние больной оставалось удовлетворительным, находилась на поддерживающей терапии метипредом 8 мг/сут. В дальнейшем пациентка сменила место жительства и связь с ней прервалась.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997 [Nasonova VA, Bunchuk NV, eds. *Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. Revmaticheskie bolezni* [Guide to internal medicine. Rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1997 (In Russ.)].
- Бадюкин ВВ. Ревматология. Клинические лекции. Москва: Литтерра; 2014. С. 515-21 [Badukin VV. *Revmatologiya. Klinicheskie leksii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Litterra; 2014. P. 515-21 (In Russ.)].
- Годзенко АА, Губарь ЕЕ. Рецидивирующий полихондрит: диагностируем то, что знаем? *Consilium medicum* 2008;10(2):37-9 [Godzenko AA, Gubar' EE. Recurrent polychondritis: diagnose what we know? *Consilium medicum* 2008;10(2):37-9 (In Russ.)].
- Michet CL, McKenna CH. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*. 1986;104:74-8. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74

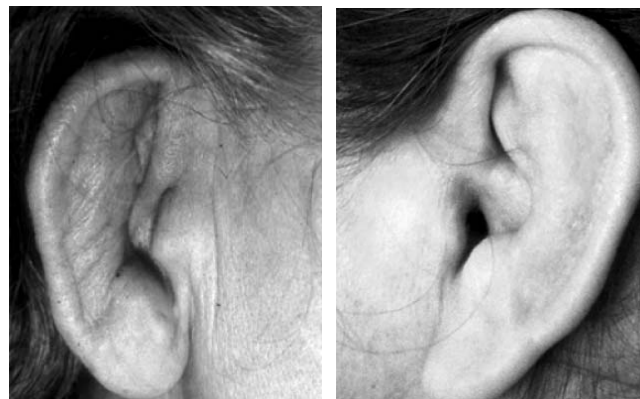


Рис. 2. Внешний вид ушных раковин больной Н., 55 лет

Таким образом, своевременно диагностированное заболевание и адекватная терапия позволяют быстро «оборвать» воспалительный процесс и избежать развития необратимых изменений хрящевой ткани.

Прогноз при РПХ зависит от локализации, тяжести поражения и частоты рецидивов. Плохими прогностическими признаками являются дебют в молодом возрасте, системный васкулит, ранняя седловидная деформация носа, анемия [4]. Исследование, проведенное в клинике Мэйо, показало, что в группе из 112 пациентов 5-летняя выживаемость составила 74%, 10-летняя — 55% [4, 5]. Основными причинами смерти были инфекционные заболевания и системный васкулит; 15% больных умерли от поражения дыхательных путей и сердца [4, 8].

Поскольку данное заболевание мало знакомо и ревматологам, и врачам других специальностей, приведенный в настоящей работе обзор литературы и описание клинических случаев могут быть им полезны.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- McAdam LP. Relapsing polychondritis: prospective studio 23 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976 May;55(3):193-215. doi: 10.1097/00005792-197605000-00001
- Сайковский РС, Бабак ВВ, Григорьева МА. Рецидивирующий полихондрит. Случай из практики. *Клиническая практика*. 2011;(4):44-9 [Saykovskiy RS, Babak VV, Grigor'eva MA. Recurrent polychondritis. Case study. *Klinicheskaya Praktika*. 2011;(4):44-9 (In Russ.)].
- Herman JH. Polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1991 Feb;3(1):28-31. doi: 10.1097/00002281-199102000-00006
- Clement J. Last literature review version. *Clinica Mayo*. 2011;19:2.
- Sabanthan S. Airway complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:686-92. doi: 10.1016/0003-4975(91)90348-T
- Cohen PR, Rapini RP. Relapsing polychondritis. *Int J Dermatol*. 1986;25(5):280-5.

Лекарственная энцефалопатия с нарушением когнитивных функций на фоне применения тоцилизумаба

Шестерня П.А., Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Гриценко О.Д., Тупаева Т.В., Курц Е.М.

ФГБОУ ВО
«Красноярский
государственный
медицинский
университет им. проф.
В.Ф. Войно-
Ясенецкого»
Минздрава России,
Красноярск, Россия
660022, Красноярск,
ул. Партизана
Железняк, 1

Prof. V.F. Voino-
Yasenetsky Krasnoyarsk
State Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Ministry of
Health of Russia,
Krasnoyarsk, Russia
1, Partisan Zheleznyak
St., Krasnoyarsk 660022

Контакты:
Павел Анатольевич
Шестерня;
shesternya75@mail.ru

Contact:
Pavel Shesternya;
shesternya75@mail.ru

Поступила 09.01.19

Блокада интерлейкина 6 (ИЛ6) является одним из наиболее перспективных направлений в лечении целого ряда иммуновоспалительных заболеваний. Тоцилизумаб (ТЦЗ) — первое зарегистрированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ6 — эффективно используется ревматологами с 2010 г. За этот период спектр неблагоприятных реакций (НР) ТЦЗ определен достаточно четко. Однако многогранность биологических эффектов ИЛ6 предопределяет вероятность развития непредвиденных НР. В статье приведен клинический случай лекарственной энцефалопатии с когнитивной дисфункцией на фоне лечения ТЦЗ.

Ключевые слова: тоцилизумаб; ревматоидный артрит; интерлейкин 6; неблагоприятная реакция; когнитивная дисфункция; тофацитиниб.

Для ссылки: Шестерня ПА, Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ и др. Лекарственная энцефалопатия с нарушением когнитивных функций на фоне применения тоцилизумаба. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):482–485.

DRUG-INDUCED ENCEPHALOPATHY WITH IMPAIRED COGNITIVE FUNCTIONS DURING TOCILIZUMAB USE

Shesternya P.A., Prokopenko S.V., Mozheiko E.Yu., Gritsenko O.D., Tupaeva T.V., Kurts E.M.

Blockade of interleukin-6 (IL-6) is one of the most promising areas in the treatment of a number of immunoinflammatory diseases. Tocilizumab (TCZ), the first registered anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, has been used effectively by rheumatologists since 2010. During this period, the spectrum of adverse reactions (ARs) of TCZ has been clearly defined. However, the multifaceted biological effects of IL-6 determine the probability of unexpected ARs. The article describes a clinical case of drug-induced encephalopathy with cognitive dysfunction during TCZ therapy.

Keywords: tocilizumab; rheumatoid arthritis; interleukin-6; adverse reaction; cognitive dysfunction; tofacitinib.

For reference: Shesternya PA, Prokopenko SV, Mozheiko EYu, et al. Drug-induced encephalopathy with impaired cognitive functions during tocilizumab use. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):482–485 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-482-485

Опыт применения первого моноклонального антитела — блокатора рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаба (ТЦЗ) в лечении ревматических заболеваний (РЗ) не слишком велик. Однако накопленные начиная с 2010 г. данные позволили расширить показания к его назначению, включив в их число ревматоидный артрит (РА) у взрослых и ювенильные формы полиартикулярного и системного идиопатического артрита у детей старше 2 лет (в Российской Федерации) [1]. В 2017 г. Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами правительства США) дополнительно разрешило использование ТЦЗ в лечении гигантоклеточного артериита и синдрома высвобождения цитокинов (cytokine-release syndrome) [2]. Имеются серьезные основания предполагать, что в ближайшей перспективе будет разрешено применение ТЦЗ при болезни Такаясу и ревматической полимиалгии [3, 4].

В настоящее время ингибция ИЛ6 рассматривается как наиболее перспективное направление в лечении целого ряда иммуновоспалительных заболеваний [5]. Бло-

каторы рецепторов ИЛ6 позволяют достигать быстрого и устойчивого продолжительного подавления аутоиммунного процесса. При этом изначально с пристальным вниманием рассматривались вопросы безопасности. Наиболее частыми и объяснимыми неблагоприятными реакциями (НР) на фоне применения ТЦЗ являются инфекции (преимущественно кожи и верхних дыхательных путей), нейтропения, нарушения липидного спектра (гиперхолестеринемия и повышение концентрации липопротеидов низкой плотности), повышение уровней печеночных аминотрансфераз. Согласно опубликованным результатам российских и международных постмаркетинговых исследований, при длительном использовании ТЦЗ спектр НР соответствует заявленным на предрегистрационном этапе [6–9].

В официальной инструкции к препарату Актемра® (ТЦЗ; Roche) содержится информация о НР со стороны нервной системы, включая головную боль и головокружение с возможной частотой 1–10%. Там же присутствует рекомендация отказаться от управления транспортным средством в случае развития головокружения. Способность

ТЦЗ вызывать демиелинизирующие заболевания неизвестна [1, 2].

В центральной нервной системе продуцировать цитокины способны не только нейроны, но и астроциты и глиальные клетки. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что поддержание баланса между про- и противовоспалительными цитокинами необходимо для регуляции синаптической пластичности и формирования памяти как на уровне отдельных нейронов, так и на уровне мозга в целом [10].

ИЛ6 — чрезвычайно мультифункциональный цитокин с большим количеством плеiotропных эффектов. Участие в регуляции как нормальных, так и патологических биологических процессов реализуется посредством двух механизмов: транс-сигнализации (активации клеток, не экспрессирующих мембранные рецепторы к ИЛ6, через систему $gp130$ —JAK—STAT) и классической цис-сигнализации при взаимодействии ИЛ6 с мембранным рецептором. Классический путь сигнализации ИЛ6 играет существенную роль в модуляции синаптической пластичности, процессах обучения и памяти, нейрорегенерации [11, 12]. Поскольку вклад этих путей в некоторой степени разнонаправленный, можно предположить взаимосвязь клинических эффектов блокады ИЛ6 с превалированием путей сигнализации данного цитокина у конкретного пациента. При этом гиперпродукция ИЛ6 играет несомненную роль в прогрессировании нейровоспаления. В настоящее время проводится активный поиск «точки приложения» ТЦЗ в лечении больных рассеянным склерозом, шизофренией, болезнью Альцгеймера и т. д. [13].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ч., 45 лет, страдает РА более 10 лет. В 2007 г. — дебют суставного синдрома (полиартрит с персистирующей высокой активностью, торпидной к проводимой терапии). Выявлены в высоком титре ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Сложность случая была обусловлена невозможностью использования основных базисных противовоспалительных препаратов — метотрексата и лефлуномида, которые отменялись из-за развития лекарственного гепатита. Длительное время пациентка получала циклоспорин А в комбинации с глюкокортикоидами. В 2010–2012 гг. к лечению был добавлен ритуксимаб в дозировке 2 г на курс каждые 6 мес — практически без эффекта, клинико-лабораторная активность после инфузий снижалась незначительно на период 2–3 мес. В июне 2012 г. развился острый флеботромбоз подколленно-бедренного сегмента справа, лечение консервативное. Ритуксимаб был отменен, к циклоспорино А в дозе 200 мг/сут добавлен гидроксиклорохин 200 мг/сут, прием метилпреднизолона в суточных дозировках 6–12 мг продолжался постоянно.

Учитывая сохраняющуюся высокую активность РА ($DAS28=5,6-6,2$), в июне 2017 г. к лечению подключили препарат ТЦЗ (Актемра®, Roche) в дозировке 480 мг (8 мг/кг) каждые 4 нед. Всего в тот период было проведено три инфузии (июнь–август 2017 г.). После первой инфузии (26.06.2017) отмечались выраженная заторможенность, афазия. Со слов пациентки, была осмотрена неврологом, исключали мозговой инсульт, симптоматика постепенно уменьшилась в течение нескольких часов. Медицинской документации об этом не сохранилось. Последующие два вве-

дения ТЦЗ такой выраженной реакции не вызывали, однако после каждой инфузии в течение нескольких дней выявлялись «непонятная» рассеянность, заторможенность. Пациентка отмечала прогрессирующее снижение памяти, ухудшение воспроизведения ранее известной информации. Никогда ранее проблем с памятью и вниманием пациентка не испытывала, социально и в семье адаптирована. Улучшение по суставному синдрому и снижение лабораторной воспалительной активности было быстрым и значимым. Достигнута низкая активность заболевания ($DAS28 = 2,9$, $CDAI = 3,6$), циклоспорин был отменен. Пациентка продолжала прием метилпреднизолона 4 мг/сут, нестероидные противовоспалительные препараты крайне редко, по требованию.

В последующий период (сентябрь–октябрь 2017 г.) инфузии ТЦЗ были приостановлены в связи с планированием оперативного лечения. 13.11.2017 — лапароскопическое удаление стриктуры и перегиба мочеточника. В этот период пациентка отмечала полное обратное развитие нарушений мнестических функций и «прояснение в голове». В декабре 2017 г. лечение ТЦЗ было возобновлено, в течение полугода (декабрь 2017 г. — май 2018 г.) инфузии ТЦЗ проводились ежемесячно в прежней дозировке — 480 мг, последнее введение — 17.05.2018, прогрессировало снижение когнитивных функций («пробелы» в памяти, рассеянность, медлительность мышления).

В июне 2018 г. пациентка была осмотрена неврологом-нейропсихологом. В неврологическом статусе: обоняние не нарушено; глазные щели, зрачки симметричны, горизонтальный нистагм, диплопии нет; лицо симметрично; язык по средней линии; глотание, фонация без патологии; глоточный рефлекс оживлен; мягкое небо симметрично, подвижно при фонации. Мышечная сила не снижена, сухожильные рефлексы симметричны. Патологических рефлексов не выявлено. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не отмечалось. В координаторной сфере: динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга — легкая шаткость. Походка не изменена.

Проведено развернутое нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурии, выявлены: легкое снижение нейродинамического и регуляторного компонентов высшей психической деятельности в виде недостаточности общего внимания, снижения темпа деятельности, замедленности, истощаемости при выполнении счетных операций, снижение кинетического мануального праксиса, фонематической речевой активности.

Количественная оценка когнитивных нарушений с использованием психометрических шкал выявила признаки умеренной когнитивной дисфункции преимущественно подкорково-лобного типа: увеличение времени выполнения таблиц Шульте до 63 с (при возрастной норме 40 с); общий счет шкалы Mini Mental State Examination (MMSE) — 28 баллов (норма), счет по шкале Frontal Assessment Battery (FAB) — 14 баллов (умеренная лобная дисфункция), тест рисования часов — 10 баллов (норма), тест запоминания 5 слов с кодирующей подсказкой — 10 баллов (норма), легкое снижение семантической речевой активности — 17 слов (в норме — не менее 21 слова для испытуемых моложе 50 лет и не менее 15 слов для испытуемых старше 50 лет), значительное снижение фонематической речевой активности — 6 слов (норма — более 14). Исследование эмоционально-волевой сферы с использованием Госпитальной шкалы тревоги

и депрессии свидетельствовало об отсутствии признаков тревоги или депрессии (по шкале депрессии — 1 балл, по шкале тревоги — 0 баллов), а также исключало «депрессивную псевдодеменицию».

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с ангиографией выявлено кистовидное образование в правой височно-затылочной области, вероятно, обусловленное гипертрофированной пахионовой грануляцией.

С учетом четкой хронологической связи выявленной когнитивной дисфункции с инфузиями ТЦЗ, отсутствия в анамнезе когнитивных жалоб, а также клинических и инструментальных признаков первичной или вторичной когнитивной патологии иной природы, исключения депрессивной псевдодемениции, была диагностирована токсическая (лекарственная) энцефалопатия с преимущественным нарушением когнитивных функций по лобно-подкорковому типу.

Инфузии ТЦЗ были прекращены. С целью коррекции лекарственной когнитивной дисфункции неврологом рекомендован прием перибидила в дозе 50 мг в день в течение 2 нед с последующим увеличением дозы до 50 мг 2 раза в день, цитоплавин по 10,0 мл внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора с последующим назначением цитоплавина внутрь по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

После отмены ТЦЗ в течение 2 мес активность заболевания постепенно нарастала до прежнего уровня, появились длительная утренняя скованность, полиартрит. При этом пациентка субъективно не испытывала никакого дискомфорта со стороны когнитивных функций. При повторном осмотре через 2 мес в неврологическом статусе регрессировал горизонтальный нистагм, пациентка стала устойчивее при проведении статолокомоторных проб. Повторная количественная оценка когнитивных нарушений по нейropsychологическим шкалам выявила значительный регресс симптомов: таблица Шульте выполнена за 45 с (при возрастной норме 40 с); общий счет шкалы MMSE — 28 баллов (норма), счет шкалы FAB — 16 баллов (соответствует нормальной лобной функции), тест рисования часов — 10 баллов (норма), тест запоминания 5 слов с кодирующей подсказкой — 10 баллов (норма), легкое снижение семантической речевой активности — 18 слов (в норме — не менее 21 слова для испытуемых моложе 50 лет), снижение фонематической речевой активности — 9 слов (норма — более 14).

Учитывая, что реализация эффектов ИЛ6 происходит через внутриклеточный сигнальный путь в системе киназ JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator transcription), в качестве препарата второй линии терапии был выбран «таргетный» ингибитор JAK — тофацитиниб (Яквинус®, «Пфайзер») в дозировке 10 мг/сут. Через месяц после начала лечения тофацитинибом полностью купирован суставной синдром — достигнут уровень медикаментозной ремиссии (DAS28 = 2,4, CDAI = 2,6). Острофазовые показатели в пределах нормы: СОЭ — 6 мм/ч, уровень С-реактивного белка — 0,5 мг/л.

Обсуждение

В российской научной электронной библиотеке e-library.ru нами не найдено описаний случаев применения ТЦЗ с развитием непредвиденной НР (ННР), сущность

и тяжесть которой не согласуются с известной информацией о препарате. Степень связи возникшей ННР с препаратом мы расцениваем как достоверную, поскольку проявления когнитивной дисфункции регрессировали после отмены ТЦЗ и возникали вновь при повторном назначении, а также не могли быть объяснены наличием предшествовавших заболеваний и влиянием других факторов [14]. Описанная ННР была зарегистрирована в автоматизированной системе «Фармаконадзор».

В PubMed найдено описание случая развития лейкоэнцефалопатии с выраженным снижением когнитивных функций у 72-летней больной РА, у которой признаки деменции стали развиваться после 4 мес лечения ТЦЗ еще до его регистрации [15]. Единичные случаи нарушения психики, включающие паническую атаку, психотическое расстройство, отмечались у больных, получавших ТЦЗ в рамках клинических исследований [7].

По нашему мнению, описанный клинический случай представляет интерес по нескольким причинам. Во-первых, он свидетельствует о необходимости оценивать эмоциональный фон, поведенческие реакции, сохранность когнитивных функций при динамическом наблюдении больных, получающих антицитотоксические генно-инженерные биологические препараты. В случае появления отклонений пациент должен быть консультирован неврологом, показано углубленное обследование, включающее тестирование и МРТ.

Представляет интерес также изучение связи состояния когнитивных функций с РА. В имеющейся литературе в основном сообщается о преобладании у больных РА психических расстройств тревожно-депрессивного спектра. Вместе с тем отмечается и наличие у данной категории пациентов когнитивных нарушений, при этом частота их развития колеблется в разных источниках от 16,9 до 73% [16, 17]. Возможно, именно эти пациенты имеют более высокий риск развития лекарственных реакций в виде преходящих мнестико-интеллектуальных нарушений. Механизм возникновения и потенциальную роль различных факторов риска развития когнитивного дефицита (иммуновоспалительные реакции, снижение двигательной активности, артериальная гипертензия, воздействие глюкокортикоидов и других препаратов для лечения РА) требует дальнейшего изучения.

Тофацитиниб может рассматриваться в качестве «условного ингибитора ИЛ6» при невозможности использования ТЦЗ [5]. Представленный клинический пример наглядно демонстрирует возможность эффективного использования тофацитиниба при вынужденной отмене ТЦЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbdd2232-bb05-43cf-b788-c3a1d696170c&t
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf
3. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-48 [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
4. Новиков ПИ, Моисеев СВ. Некоторые аспекты анти-интерлейкин-6 терапии при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):53-8 [Novikov PI, Moiseev SV. Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(3):53-8 (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
6. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.006
7. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Мазуров ВИ и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124). Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):280-5 [Nasonov EL, Stanislav ML, Mazurov VI, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):280-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-280-285
8. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2018;10(10):195-9. doi: 10.1177/1759720X18798462
9. Iannone F, Ferraccioli G, Sinigaglia L, et al. Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics' register GISEA. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):315-21. doi: 10.1007/s10067-017-3846-8
10. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:355-66.
11. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015 Sep;96:42-54. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.023
12. Левин СГ, Годухин ОВ. Модулирующее действие цитокинов на механизмы синаптической пластичности в мозге. Биохимия. 2017;82(3):397-409 [Levin SG, Godukhin OV. Modulating effect of cytokines on mechanisms of synaptic plasticity in the brain. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2017;82(3):397-409 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S000629791703004X
13. Pranzatelli MR. Advances in biomarker-guided therapy for pediatric- and adult-onset neuroinflammatory disorders: targeting chemokines/cytokines. *Front Immunol*. 2018 Apr;4(9):557. doi: 10.3389/fimmu.2018.00557
14. Мурашко МА, Костенко ВВ, Глаголев СВ, и др. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах. Брошюра для специалистов здравоохранения. 2014. Доступно по ссылке: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf> [Murashko MA, Kostenko VV, Glagolev SV, et al. *Monitoring bezopasnosti lekarstvennykh preparatov v voprosakh i ovetakh. Broshyura dlya spetsialistov zdravookhraneniya* [Monitoring drug safety in questions and answers. Health Care Brochure]. 2014. Available from: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf> (In Russ.)].
15. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Inter Med*. 2009;48:1307-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.192
16. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98-103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-634
17. Yoon B, Lee JH, Shin SY. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1635-41. doi: 10.1007/s00296-017-3806-2