

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2019; 57(5)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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 редколлегии:

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

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

«Болезнь Бехчета: клини-
ческие проявления, совре-
менные принципы диагно-
стики и терапии
(лекция)».

Поражения кожи
при ББ

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(5):486–607
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Логан»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 28.10.2019
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

Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада	490
<i>Бекетова Т.В.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии	496
<i>Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Соловьев С.К.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика показателей липидного профиля у больных ранним псориатическим артритом на фоне терапии адалимумабом	511
<i>Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.</i>	
Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6	517
<i>Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Мартынова А.В., Черкасова М.В., Новикова Д.С.</i>	
Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после инициации и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориатическим артритом (данные Общероссийского регистра псориатического артрита)	523
<i>Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.</i>	
Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения	528
<i>Алекберова З.С., Дубинина Т.В., Голоева Р.Г., Агафонова Е.М., Лиля А.М.</i>	
Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейropsychическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС).	532
<i>Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Насонов Е.Л., Ткаченко Н.П., Каримова Э.Р., Жумакадырова А.Ж., Молдобаева А.А., Джишамбаев Э.Ж.</i>	
Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину	539
<i>Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Гарзанова Л.А.</i>	
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция	545
<i>Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Новикова А.М.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии	553
<i>Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные	564
<i>Насонов Е.Л., Лиля А.М.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы.	578
<i>Арефьева А.Н.</i>	

ОБЗОР

Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы	584
<i>Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лиля А.М.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Успешное эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами	597
<i>Бекетова Т.В., Нарышкин Е.А., Арсеньев Е.В., Макаров М.А.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №23 от 28 сентября 2019 г.	604
--	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- The development of rheumatology at the stage of formation of a new technological paradigm 490
Beketova T.V.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations
for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments 496
Popkova T.V., Panafidina T.A., Solovyev S.K.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Time course of changes in lipid profile measures in patients with early psoriatic arthritis during adalimumab therapy 511
Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.
- Time course of changes in the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients
with rheumatoid arthritis during therapy with an interleukin-6 receptor inhibitor 517
Gerasimova E.V., Popkova T.V., Martynova A.V., Cherkasova M.V., Novikova D.S.
- The duration of remission and minimal disease activity after initiation and discontinuation of biological agents
in patients with early psoriatic arthritis (data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry). 523
Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
- Behcet's disease concurrent with axial spondyloarthritis: the authors' own observations. 528
Alekberova Z.S., Dubinina T.V., Goloeva R.G., Agafonova E.M., Lila A.M.
- Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus in patients
with neuropsychiatric disorders (Eurasian RENAISSANCE register) 532
*Koilubaeva G.M., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Nikishina N.Yu., Nasonov E.L., Tkachenko N.P.,
Karimova E.R., Zhumakadyrova A.Zh., Moldobaeva A.A., Dzhashimbaev E.Zh.*
- Clinical and laboratory characteristics of patients with systemic sclerosis positive for anti-ribonucleoprotein antibodies 539
Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A.
- Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease 545
Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Novikova A.M.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy 553
Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G., Davydova G.A.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence 564
Nasonov E.L., Lila A.M.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: a review 578
Arefyeva A.N.

REVIEW

- Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review 584
Karateev A.E., Sukhareva M.V., Lila A.M.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Successful total hip arthroplasty in patients with ANCA-associated systemic vasculitis 597
Beketova T.V., Naryshkin E.A., Arsenyev E.V., Makarov M.A.

INFORMATION

- Protocol of the Meeting of the Specialized Commission of the Expert Council, Ministry of Health of Russia,
in the specialty «Rheumatology» No. 23 dated September 28, 2019. 604

Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада

Бекетова Т.В.

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

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

Контакты:

Бекетова Татьяна Валентиновна;
tvbek@rambler.ru

Contact:

Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 12.07.19

На примере ревматологии в статье рассмотрены современные тенденции развития медицинской науки в XXI в. Подчеркивается, что биохимия, генетика и молекулярная биология становятся центральным узлом научных приоритетов, притягивающим к клинической медицине и ревматологии нейронауки (включая когнитивную и вычислительную нейробиологию, нейроинформатику) и психологию. Современная ревматология эффективно адаптирует современные научные достижения, что способствует существенному прогрессу фундаментальной и клинической медицины. Расшифровка ключевых иммунных механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) позволила создать при помощи методов биотехнологии принципиально новые препараты — генно-инженерные биологические препараты, «малые» молекулы, способные селективно воздействовать на определенные звенья патогенеза и минимально затрагивать общее функционирование иммунной системы. Это позволило существенно повысить эффективность лечения ИВРЗ с достижением у многих пациентов длительной стойкой ремиссии и способствовало значительному расширению представлений о патологии человека. Предполагается, что большинство перспективных исследований в области фармакотерапии ИВРЗ в направлении персонализированной медицины будут основываться на постгеномных технологиях, включая протеомику, транскриптомику, метаболомику, эпигеномику, а также интегрированном применении цифровых методов. **Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания; персонализированная медицина; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):490–495.

THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOLOGY AT THE STAGE OF FORMATION OF A NEW TECHNOLOGICAL PARADIGM Beketova T.V.

Using rheumatology as an example, the paper considers current trends in the development of medical science in the 21st century. It is emphasized that biochemistry, genetics, and molecular biology are becoming the central research priority site attracting to clinical medicine and rheumatology, neuroscience (including cognitive and computational neurobiology, neuroinformatics), and psychology. Modern rheumatology effectively adapts current scientific achievements, which contributes to the significant progress of fundamental and clinical medicine. Deciphering the key immune mechanisms of the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRD) has allowed biotechnology techniques to be used to design fundamentally new drugs, such as biological agents, small molecules that are able to selectively affect certain pathogenetic constituents and to minimize the overall functioning of the immune system. This could substantially enhance the efficiency of treatment for IIRDs, by achieving a long-term stable remission in many patients and contributed to a significant expansion of ideas on human pathology. It is assumed that most promising studies of pharmacotherapy for IIRDs towards personalized medicine will be based on postgenomic technologies, including proteomics, transcriptomics, metabolomics, epigenomics, as well as the integrated use of digital methods.

Keywords: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; personalized medicine; biological agents.

For reference: Beketova TV. The development of rheumatology at the stage of formation of a new technological paradigm. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):490–495 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495

Начало XXI в. знаменуется сменой технологического уклада. В мире происходят фундаментальные изменения, обусловленные новым пониманием задач, стоящих перед наукой, что приводит к сдвигу научных приоритетов от физики к биомедицине. Биохимия, генетика и молекулярная биология становятся центральным узлом научных приоритетов, притягивающим нейронауки (включая когнитивную и вычислительную нейробиологию, нейроинформатику) и психологию. Новый, шестой технологический уклад [1] характеризуется внедрением нано-, био- и когнитивных технологий, что в медицине сопровождается быстрым развитием генно-инженерных, клеточных, тканевых и иммунобиологических технологий. Таким образом, медицина, одна из наиболее консервативных сфер человеческой деятельности, в настоящее время переживает идейную и технологическую трансформацию.

В последнее десятилетие отмечается интенсивное взаимопроникновение и взаимовлияние нано-, био-, инфо- и когнитивных технологий, получившее название NBIC-конвергенции (N — нанотехнологии; B — биотехнологии; I — информационные технологии; C — когнитивная наука) [2, 3]. Социально-экономические преобразования, обусловленные NBIC-конвергенцией, расцениваются как революционные [4], причем ключевое место в этом процессе отводят медицинской науке и медицинским технологиям [1, 5]. Ведущим технологическим направлением может стать комплекс отраслей, включающий медицину, аддитивные (3D-принтеры), нано- и биотехнологии, робототехнику, информационные и когнитивные технологии (так называемые МАНБРИК-технологии; см. рисунок) [1]. Предполагается, что медицина, как никакая другая отрасль, имеющая уникаль-

ные возможности для объединения всех этих новых технологий в единую систему, может стать сферой, где осуществится заключительная фаза нового технологического уклада. Уже сегодня медицина является важным направлением в экономике, значение которого неуклонно растет. Так, патентная статистика МАНБРИК-технологий за последние 30 лет с резким (более 500%) темпом роста числа заявок на изобретения, преимущественно в области биотехнологии, медицинских и фармацевтических технологий [1], косвенно свидетельствует о том, что медицина является интегрирующей областью в МАНБРИК-технологиях и ведущим направлением развития нового технологического уклада.

В последние десятилетия одной из наиболее активно развивающихся областей медицины становится ревматология, которая эффективно адаптирует современные научные достижения, что способствует существенному прогрессу фундаментальной и клинической медицины [6]. Расшифровка ключевых иммунных механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) позволила создать при помощи методов биотехнологии принципиально новые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), малые молекулы, способные селективно воздействовать на определенные звенья патогенеза и минимально затрагивать общее функционирование иммунной системы. Использование успехов промышленной биотехнологии и широкое внедрение инновационных методов фармакотерапии существенно повысило эффективность лечения ИВРЗ с достижением у многих пациентов длительной стойкой ремиссии и способствовало значительному расширению представлений о патологии человека. По оценкам, в ближайшее десятилетие рынок ГИБП, применяемых для лечения ИВРЗ, будет продолжать расти ежегодно в среднем на 4,6% [7].

Вместе с тем задачи ревматологии как фундаментальной проблемы медицины далеки от окончательного решения, что обусловлено мультифакториальной природой ИВРЗ со сложными, во многом не расшифрованными им-

мунопатологическими механизмами и недостаточно изученными предикторами эффективности и резистентности к терапии, трудностями ранней диагностики, тяжелым течением, риском инфекционных и других осложнений, обусловленных фармакотерапией, в том числе с использованием инновационных препаратов [8, 9].

Постоянно расширяющийся перечень ГИБП включает моноклональные антитела (мАТ) к различным детерминантам иммунокомпетентных клеток или цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [6, 10–13]. Разработан новый класс таргетных препаратов, представляющих собой химически синтезированные малые молекулы, ингибирующие тирозинкиназы, прежде всего Janus-киназы (JAK), которые через соответствующие трансмембранные рецепторы передают сигналы от цитокинов к ядерным генам-мишеням [6, 14–16]. Поскольку каждый рецептор цитокинов рекрутирует специфическую комбинацию JAK, стратегия селективной блокады JAK, приводящей к подавлению определенных иммунных реакций, имеет значительные перспективы для фармакотерапии различных заболеваний.

В настоящее время широкий перечень мАТ, блокирующих функции различных провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкин 1 – ИЛ1, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23), зарегистрированы в мире для лечения ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов, псориатического артрита, гигантоклеточного васкулита, эозинофильного васкулита, применяются при других заболеваниях. Неселективные ингибиторы JAK одобрены для клинического применения при РА (тофацитиниб, барицитиниб) и псориатического артрита (тофацитиниб). ГИБП, ингибирующий стимуляцию Т-клеток (абатацепт), рекомендован при РА. Анти-В-клеточные ГИБП зарегистрированы при РА, системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), системной красной волчанке

(СКВ), активно исследуются при других ИВРЗ. Среди перспективных направлений рассматривают комбинированную терапию с одновременным или последовательным назначением нескольких ГИБП или ГИБП и JAK, а также разработку биспецифических мАТ, одномоментно воздействующих на две мишени (например, ФНО α и ИЛ17; ИЛ6 и ИЛ21; ФНО α и ICAM1). Получены многообещающие положительные результаты селективного ингибирования C5a-рецептора комплемента при АНЦА-СВ [17].

В то же время патогенетическая аргументация выбора стратегии лечения ГИБП при различных ИВРЗ сложна и недостаточно разработана. ИВРЗ характеризуются вариабельностью спектра биомаркеров, определяющих основные черты иммунопатологических реакций конкретного ИВРЗ, как у отдельных пациентов, так и в различные периоды болезни. Существует проблема рационального выбора при переключении с ГИБП (в связи с его



Схема взаимосвязи отраслей МАНБРИК-технологий (приводится из публикации Л.Е. Гринина и соавт. [1])

недостаточной эффективностью или переносимостью) на препарат с другой направленностью действия. Вторичная неэффективность (ускользание терапевтического эффекта) ГИБП может быть связана с так называемой иммуногенностью (образованием антител к МАТ) [18], что зависит от молекулярной структуры препарата и его посттрансляционных модификаций в процессе производства, а также схемы лечения, индивидуальных особенностей пациента.

К актуальным проблемам ревматологии относится возрастающее распространение биоаналогов и биокопий ГИБП [19, 20], что, с одной стороны, повышает доступность лечения, но одновременно создает трудности для разрешения проблемы, в частности при переключении лечения оригинальным препаратом на соответствующий биоаналог. Применение биокопий, производимых без строгого контроля соответствия критериям производства ГИБП, может существенно повышать риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Очевидно, в долговременной перспективе для лечения ИВРЗ по-прежнему будут сохранять свое значение цитостатики и глюкокортикоиды (ГК). Последние, оказывая на организм разностороннее воздействие, способны вызывать широкий спектр НЛР, включая сахарный диабет, системный остеопороз, катаракту, язвы желудка и кишечника, артериальную гипертензию. Кроме того, сами ИВРЗ рассматриваются как факторы риска тяжелых хронических состояний, приводящих к сосудистым катастрофам (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистые тромбозы) [21], органной недостаточности (почечной, легочной), депрессивных расстройств [22] и др. Это требует проведения соответствующих профилактических мероприятий, мониторинга, диагностики и при необходимости лечения, в свою очередь все шире включающего инновационные подходы, обусловленные параллельным развитием других медицинских специальностей.

В результате внедрения МАНБРИК-технологий наблюдается быстрый прогресс в ревмоортопедии, включая развитие тканевой инженерии, аддитивных технологий, таких как трехмерное (3D) виртуальное хирургическое планирование, 3D-печать адаптированных к индивидуальным характеристикам пациента анатомических моделей и имплантов, а также инновационной роботизированной хирургии [23, 24]. 3D-моделирование позволяет объективизировать характер и объем патологического процесса, обеспечить оптимальную реконструкцию и рациональное планирование оперативного вмешательства. Имплантаты из биосовместимых пластиков (полиэфирэфиркетон и его композиты), которые можно производить при помощи 3D-печати, обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными металлическими, в частности высокой скоростью интеграции в организм, антибактериальными свойствами. Применение новых имплантатов и совершенствование подходов к обеспечению стерильности в операционном блоке способствуют снижению риска послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивное лечение [25]. Внедряемые в последнее время активные автономные роботизированные фрезерные системы, поддерживающие оптимальную температуру и интегрированные с методами визуализации, позволяют осуществлять предоперационное 3D-планирование, стабильно точно позиционировать компоненты имплантата и минимизировать повреждение тканей. Кроме того, робототехнику внедряют, прежде всего в Японии, для патронажа пациентов и дистанционного мониторинга (телеприсутствие).

Расширение возможностей прикладной медицины требует обновления клинических подходов к диагностике ИВРЗ, аргументации рационального персонифицированного выбора мишеней и схемы фармакотерапии ИВРЗ, обеспечения преемственности лечения, научно обоснованного мониторинга, совершенствования медицинской помощи мультиморбидным пациентам [26] на основе развития интегрированных подразделений, объединяющих мультидисциплинарные команды врачей.

В настоящее время предложена принципиально новая концепция, предполагающая четыре основополагающих принципа медицины: предиктивность (предсказательность), превентивность (профилактика), партисипаторность (участие пациента в лечебном процессе) и персонификацию [27]. Последняя является мировым трендом развития современной ревматологии. Персонифицированную медицину (ПМ) рассматривают как интегральный подход, включающий индивидуальный выбор стратегии лечения с учетом геномных предикторов, профилактику, объединение диагностики с лечением и научно обоснованный мониторинг [28–32]. К проблемам, затрудняющим развитие ПМ, помимо высокой стоимости, относят недостаточную подготовленность специалистов с большим разрывом между открывающимися возможностями диагностики, фармакотерапии, цифровых технологий и готовностью врачей их оценить и применить на практике. Большое значение приобретает создание (с участием медицинских профессиональных ассоциаций) комплексных междисциплинарных образовательных программ и междисциплинарных клинических рекомендаций, включающих протоколы инновационного лечения [31].

Предполагается, что большинство перспективных исследований в области ПМ будут основываться на постгеномных технологиях, включая протеомику, транскриптомику, метаболомику. Важное направление исследований с позиций ПМ представляет эпигеномика. Так, накопленные данные свидетельствуют о значении эпигенетической дисрегуляции (включая гипометилирование ДНК, ацетилирование гистонов, некодирующие РНК) в патогенезе РА, СКВ и других ИВРЗ [33–35].

Один из ключевых инструментов ПМ – выявление сывороточных и тканевых лабораторных биомаркеров, предоставляющих информацию для ранней диагностики ИВРЗ, выявления риска быстрого прогрессирования заболевания или его неблагоприятного исхода, прогнозирования ответа пациента на различные фармпрепараты [36]. Протеомика рассматривается как приоритетное направление изучения биомаркеров ИВРЗ; протеомные исследования могут предоставить информацию для ранней диагностики ИВРЗ, оценки реакции на лечение и выделения групп больных, потенциально не отвечающих на определенные лекарственные препараты. В 2010 г. стартовал проект «Протеом человека» (Human Proteome Project) [37], направленный на создание протеомной карты, включающей все белки, кодируемые геномом человека. Идентификация перспективных биомаркеров ИВРЗ связана также с исследованиями в области метаболомики, расшифровывающей текущие метаболические изменения в организме человека при изучении малых молекул (<1 кДа), что имеет различия у больных РА, СКВ, спондилоартритом, остеоартритом [38]. Наиболее перспективным является интегральный подход к исследованию различных биомаркеров, включая генетические факторы (с использованием метода секвени-

рования генома, профилей экспрессии РНК и некодирующих РНК), белки воспаления и метаболизма (масс-спектрометрия, мультиплексный анализ), метаболиты (масс-спектрометрия, ядерный магнитный резонанс), содержание антител к мАТ и лекарственных препаратов (автоматизированные платформы иммуноанализа) [33].

Результаты генетических исследований могут носить предсказательное значение в отношении характера течения ИВРЗ и реакции на лечение. Так, полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 ассоциируется с тяжелыми рентгенологическими изменениями при РА [39], выявлена связь полиморфизма промоторного участка гена ИЛ6 (-174G/C) с развитием нефрита при СКВ [40], полиморфизма гена моноцитарного хемотаксического фактора 1 (A/A-2518) с неблагоприятным прогнозом АНЦА-СВ [41]. Исследование полиморфизма гена фермента тиопуридин-метилтрансферазы, осуществляющего биотрансформацию азатиоприна, рекомендовано перед назначением лечения азатиоприном для исключения высокого риска гематологических НЛР [42]. Кроме того, генетические исследования могут иметь значение для ведения мультиморбидных пациентов с ИВРЗ. Так, выявление полиморфизма генов, кодирующих цитохром P450 и витамин-K-эпоксидредуктазу, играет важную роль в определении дозы варфарина [44], оценка полиморфизма гена *SLCO1B1* позволяет прогнозировать развитие НЛР в виде миопатии при лечении статинами [44], установлена предсказательная ценность выявления полиморфизма отдельных генов для развития коронарной патологии [45], злокачественных новообразований, других заболеваний.

Достижения высокопроизводительных технологий молекулярного профилирования, такие как микрочипы, произвели революцию в молекулярно-генетических исследованиях. Изучение генома с выявлением избыточной экспрессии и выключения отдельных генов может характеризовать специфический генетический профиль данного фенотипа ИВРЗ и аргументировать персонализированный выбор лечебной стратегии. Предполагается, что при развитии ПМ как общемирового стандарта здравоохранения в его основе должен лежать так называемый генетический паспорт — электронная база данных, содержащая индивидуальную генетическую информацию о пациенте (анализ кариотипа, результаты тестирования генов, ассоциированных с тяжелыми мультифакториальными заболеваниями, включая ИВРЗ) [29]. Внедрению достижений информационных технологий в здравоохранение, вероятно, будут сопутствовать новые электронные показатели клинического качества и усовершенствование электронных медицинских карт [46].

В связи с видоизменением цели терапии ИВРЗ, от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии, снижения риска НЛР, контроля коморбидной патологии и достижения высокого качества жизни, большое значение приобретают преемственность в лечении и непрерывный научно обоснованный мониторинг пациентов. Высококвалифицированные регистры пациентов с ИВРЗ [47–50], представляющие собой регулярно обновляемые электронные базы динамического мониторинга больных

и функционирующие как инструмент персонализированной инновационной терапии, позволяют добиться высоких показателей эффективности лечения [50]. Дальнейшие перспективы могут быть связаны с расширением влияния компьютерных технологий на принятие клинических решений.

За последнее десятилетие произошел существенный сдвиг парадигмы, связанной со сбором, хранением, обработкой и использованием клинических данных. В условиях экспоненциального роста объема знаний и данных, которые должен анализировать врач, возрастает значение компьютерных технологий с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения для анализа крупных многомерных баз данных, включая структурированные электронные карты, данные персональной геномики, диагностической медицинской аппаратуры, и создания систем поддержки оптимального принятия решений, точных моделей прогнозирования исхода ИВРЗ, выбора стратегии лечения.

Машинное обучение является одним из направлений искусственного интеллекта, базирующегося на анализе данных и распознавании образов, целью которого является создание прогностических моделей. Прорыв в машинном обучении, произошедший в последние годы, явился результатом быстрого глубокого обучения (deep learning), возникшего благодаря слиянию четырех ключевых факторов: наличия в открытом доступе огромного количества оцифрованных многомерных данных; разработки графических процессоров с высокой вычислительной мощностью; совершенствования алгоритмов машинного обучения, базирующихся на многослойных искусственных нейронных сетях, что значительно улучшило производительность и минимизировало ошибки; доступности инструментов, кодов и моделей с открытым исходным кодом.

Новая эра в машинном обучении прокладывает путь к эффективному анализу масштабных многомерных баз данных пациентов, результатов лабораторного и инструментального обследования. Прогнозируется, что влияние компьютерных технологий на принятие клинических персонализированных решений во всех областях медицины, включая ревматологию, будет лавинообразно нарастать [51]. Кроме того, интегрированное применение цифровых методов фундаментально меняет подходы к разработке перспективных методов лечения, позволяя с высокой точностью прогнозировать молекулярные особенности, биологическую активность лекарственных препаратов и конструировать новые лекарства с заданными свойствами [52], что будет индуцировать дальнейший прогресс в ревматологии.

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

- Гринин ЛЕ, Коротаев АВ, Бондаренко ВМ, редакторы. Н. Д. Кондратьев: кризисы и прогнозы в свете теории длинных волн. Взгляд из современности. Москва: Московская редакция издательства «Учитель»; 2017. 384 с. ISBN: 978-5-7057-5167-9 [Grinin LE, Korotaev AV, Bondarenko VM, eds.

- N. D. Kondrat'ev: krizisy i prognozy v svete teorii dlinnykh voln. Vzglyad iz sovremennosti [N.D. Kondratiev: crises and forecasts in the light of the theory of long waves. A look from the present]. Moscow: Moskovskaya redaktsiya izdatel'stva «Uchitel'; 2017. 384 p. ISBN: 978-5-7057-5167-9 (In Russ.)].

2. Lynch Z. Neurotechnology and society (2010-2060). *Ann N Y Acad Sci.* 2004 May;1013:229-33. doi: 10.1196/annals.1305.016
3. Bainbridge MS, Roco MC. Managing Nano-Bio-Info-Cogno Innovations: Converging Technologies in Society. New York, NY: Springer; 2005.
4. Ковальчук МВ. Конвергенция наук и технологий — прорыв в будущее. Российские нанотехнологии. 2011;6(1–2). Доступно по ссылке: <http://www.nrcki.ru/files/nbik01.pdf> [Koval'chuk MV. The convergence of science and technology — a breakthrough into the future. *Rossiyskie Nanotekhnologii.* 2011;6(1–2). Available from: <http://www.nrcki.ru/files/nbik01.pdf> (In Russ.)].
5. Nefiodow L, Nefiodow S. The Sixth Kondratieff. The New Long Wave of the World. 2017, Sankt-Augustin, Germany. P. 252. ISBN-10: 1545485143 ISBN-13: 978-1545485149
6. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133-40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):133-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
7. Rheumatoid Arthritis Drugs / Therapeutics Market Size Analysis Report By Molecule Type (Biopharmaceuticals (Biologics, Biosimilars), Pharmaceuticals), By Sales Channel (Prescription, OTC), And Segment Forecasts, 2018-2025. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/rheumatoid-arthritis-therapeutics-market>
8. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
9. Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2016;10(4):4-15 [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Targeted therapy and infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):4-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-4-15
10. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
11. 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
12. Насонов ЕЛ, Ли́ла 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
13. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Применение ритуксимаба и других анти-В клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):7-17 [Nasonov EL, Lila AM. The use of rituximab and other anti-B cell preparations for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2019;28(1):7-17 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17.
14. 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 immunoinflammatory 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
15. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;17(1):78. doi: 10.1038/nrd.2017.267
16. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs.* 2019 Feb;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
17. Бекетова ТВ. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):75-9 [Beketova TV. Promising directions for the treatment of systemic vasculitis: focus on avakopan, an oral selective inhibitor of C5a receptor. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2019;28(1):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79
18. Gunn GR 3rd, Sealey DC, Jamali F, et al. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals. *Clin Exp Immunol.* 2016 May;184(2):137-46. doi: 10.1111/cei.12742
19. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
20. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open.* 2019;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900
21. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
22. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512-21 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):512-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
23. Han X, Yang D, Yang C, et al. Carbon Fiber Reinforced PEEK Composites based on 3D-printing technology for orthopedic and dental applications. *J Clin Med.* 2019 Feb 12;8(2). pii: E240. doi: 10.3390/jcm8020240
24. Liow MHL, Chin PL, Pang HN, et al. THINK surgical TSolution-One® (Robodoc) total knee arthroplasty. *SICOT J.* 2017;3:63. doi: 10.1051/sicotj/2017052
25. Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):549-54 [Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):549-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554

26. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мульти-морбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
27. Османов ЭМ, Маньяков РР, Османов РЭ и др. Медицина 4 «п» как основа новой системы здравоохранения. Вестник российских университетов. Математика. 2017;(6-2). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsina-4-p-kak-osnova-novoy-sistemy-zdravooohraneniya> [Osmanov EM, Man'yakov RR, Osmanov RE, et al. Medicine 4 «p» as the basis of a new healthcare system. *Vestnik Rossiyskikh Universitetov. Matematika*. 2017;(6-2). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsina-4-p-kak-osnova-novoy-sistemy-zdravooohraneniya> (In Russ.)].
28. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив 2012;84(5):5-9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(5):5-9 (In Russ.)].
29. Публичный аналитический доклад по научно-технологическому направлению «Биомедицина». Доступно по ссылке: <https://reestr.extech.ru/docs/analytic/reports/medicine.pdf> [Public analytical report on the scientific and technological direction «Biomedicine». Available from: <https://reestr.extech.ru/docs/analytic/reports/medicine.pdf> (In Russ.)].
30. Дедов ИИ, Тюльпаков АН, Чехонин ВП и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;67(12):4-12 [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: current status and prospects. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012;67(12):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i12.474
31. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):339-43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343
32. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, et al. Clinical applications of personalized medicine: A new paradigm and challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):194-203. doi: 10.2174/1389201018666170224105600
33. Ospelt C, Reedquist KA, Gay S, Tak PP. Inflammatory memories: is epigenetics the missing link to persistent stromal cell activation in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev*. 2011 Jul;10(9):519-24. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.001
34. Wu H, Deng Y, Feng Y, et al. Epigenetic regulation in B-cell maturation and its dysregulation in autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2018 Jul;15(7):676-84. doi: 10.1038/cmi.2017.133
35. Long H, Yin H, Wang L, et al. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:118-38. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.020
36. Kringelbach TM, Glinthorp B, Hogdall EV, et al; Biomarker Protocol Study Group. Identification of new biomarkers to promote personalised treatment of patients with inflammatory rheumatic disease: protocol for an open cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019325. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019325
37. Paik YK, Omenn GS, Hancock WS, et al. Advances in the Chromosome-Centric Human Proteome Project: looking to the future. *Expert Rev Proteom*. 2017 Dec;14(12):1059-71. doi: 10.1080/14789450.2017.1394189
38. Gupta L, Ahmed S, Jain A, Misra R. Emerging role of metabolomics in rheumatology. *Int J Rheum Dis*. 2018 Aug;21(8):1468-77. doi: 10.1111/1756-185X.13353
39. Han SW, Sa KH, Kim SI, et al. CCR5 gene polymorphism is a genetic risk factor for radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 2012 Nov;80(5):416-23. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01955.x
40. Santos MJ, Fernandes D, Capela S, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism -174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2011 Mar;30(3):409-13. doi: 10.1007/s10067-010-1640-y
41. Jönsson N, Erlandsson E, Gunnarsson L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: biomarker potential and association with polymorphisms in the MCP-1 and the CC chemokine receptor-2 gene. *Mediat Inflamm*. 2018 Mar 12;2018:6861257. doi: 10.1155/2018/6861257
42. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Apr;77(4):704-14. doi: 10.1111/bcp.12226
43. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753-64. doi: 10.1056/NEJMoa0809329
44. Hou Q, Li S, Li L, et al. Association between SLCO1B1 gene T521C polymorphism and statin-related myopathy risk: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(37):e1268. doi: 10.1097/MD.0000000000001268
45. Gul B, Lansky A, Budoff MJ, et al. The clinical utility of a precision medicine blood test incorporating age, sex, and gene expression for evaluating women with stable symptoms suggestive of obstructive coronary artery disease: Analysis from the PRESET Registry. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 May;28(5):728-35. doi: 10.1089/jwh.2018.7203
46. Tonner C, Schmajuk G, Yazdany J. A new era of quality measurement in rheumatology: electronic clinical quality measures and national registries. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):131-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000364
47. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
48. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):520-6 [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):520-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526
49. Бекетова ТВ. Значение национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507 [Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):499-507 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507
50. Beketova T, Nasonov E. Rituximab for ANCA-associated vasculitis: one center experience of personalized treatment strategy. *Rheumatology*. 2019;58(2):285. doi: 10.1093/rheumatology/kez063.009
51. Kim KJ, Tagkopoulou I. Application of machine learning in rheumatic disease research. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):708-22. doi: 10.3904/kjim.2018.349
52. Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nat Mater*. 2019 May;18(5):435-41. doi: 10.1038/s41563-019-0338-z

По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки – 2019: дискуссионные вопросы и комментарии

Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Соловьев С.К.

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:

Татьяна Валентиновна Попкова;
popkovatv@mail.ru

Contact:

Tatiana Popkova;
popkovatv@mail.ru

Поступила 28.08.19

Многообразие клинических проявлений системной красной волчанки (СКВ), волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений делают это заболевание одним из наиболее трудных для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии.

Несмотря на то что разработанные в последние годы методы ранней диагностики, способы применения комбинированной патогенетической терапии и мониторинга течения болезни привели к увеличению выживаемости ($\geq 90\%$) и продолжительности жизни пациентов с СКВ, остается еще много нерешенных проблем. В частности, эффективность лечения СКВ пока не достаточна и полностью контролировать активность заболевания удается нечасто. Рецидивирующее течение СКВ в сочетании с коморбидной патологией, а также неблагоприятным воздействием глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов способствует накоплению необратимых органных повреждений.

Статья посвящена обзору обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению СКВ, которые были опубликованы в 2019 г. Представлены комментарии и дискуссионные вопросы с учетом российских рекомендаций по лечению СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; лечение; рекомендации; Европейская антиревматическая лига (EULAR).

Для ссылки: Попкова ТВ, Панафидина ТА, Соловьев СК. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки – 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):496–510.

ACCORDING TO THE 2019 UPDATED EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DEBATABLE ISSUES AND COMMENTS

Popkova T.V., Panafidina T.A., Solovyev S.K.

A diversity of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and its undulating course with alternating remissions and exacerbations make this disease one of the most difficult ones to diagnose, treat, and evaluate the efficiency of therapy.

Despite the fact that the recently developed methods for early diagnosis and procedures for combined pathogenetic therapy and monitoring the disease course have led to increases in survival rates ($\geq 90\%$) and life expectancy in patients with SLE, there are still many unsolved problems. In particular, the treatment for SLE is not yet efficient enough and the activity of the latter cannot be completely controlled. The relapsing and remitting course of SLE concurrent with comorbidity, as well as the adverse effects of glucocorticoids and immunosuppressants contribute to the accumulation of irreversible organ damages.

The paper is devoted to a review of the updated EULAR recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus, which were published in 2019. It presents comments and debatable issues, by taking into account the Russian recommendations for the treatment of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; treatment; recommendations; European League Against Rheumatism (EULAR).

For reference: Popkova TV, Panafidina TA, Solovyev SK. According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):496–510 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-496-510

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

Многообразие клинических проявлений СКВ, волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений делают это заболевание одним из наиболее трудных для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии.

Несмотря на то что разработанные в последние годы методы ранней диагностики, способы применения комбинированной патогенетической терапии и мониторинга течения болезни привели к увеличению выживаемости ($\geq 90\%$) и продолжительности жизни пациентов с СКВ, остается еще много нерешенных проблем. В частности, эффективность лечения СКВ пока не достаточна и полностью контролировать активность заболевания удается нечасто. Рецидивирующее течение СКВ в сочетании с коморбидной патологией, а также неблагоприятным воздействием

глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов способствует накоплению необратимых органических повреждений [2].

В 2014 г. сформулирована концепция «Лечение СКВ до достижения цели» [3]. Основные цели терапии четко сформулированы — это достижение клинической ремиссии или низкой активности болезни, предупреждение поражения жизненно важных органов и систем. Однако единая концепция лечения пока отсутствует. Многие эксперты имеют свое видение проблемы, которое определяется их клиническим опытом и кругом научных интересов [4], что затрудняет разработку стандартов терапии. Существует широкий спектр различных подходов к лечению одних и тех же состояний. Ранее уже были опубликованы алгоритм лечения СКВ [5], рекомендации по мониторингу, ведению больных СКВ, терапии психоневрологических

и почечных проявлений болезни, а также по планированию беременности и репродуктивным аспектам заболевания [6–12]. Учитывая опыт предыдущих проектов, рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR), проанализировав литературу за десятилетний период и сформулировав ряд нерешенных и дискуссионных вопросов, разработала обновленные рекомендации по лечению СКВ. Эксперты смогли достичь консенсуса по 33 итоговым заявлениям, сгруппированным в 4 категории: 1) цели лечения; 2) общие вопросы лечения СКВ; 3) терапия конкретных клинических проявлений болезни; 4) терапия сопутствующих заболеваний. Сформулированы также основополагающие принципы лечения (табл. 1). [13]. Разработка рекомендаций проводилась в соответствии со стандартизованными рабочими процедурами EULAR [14].

Таблица 1 Лечение СКВ: основополагающие принципы и рекомендации

Основополагающие принципы	
- СКВ – полиорганное заболевание, диагностируемое по клиническим признакам при наличии характерных серологических нарушений - Лечение СКВ требует понимания многочисленных аспектов и проявлений заболевания, применения мультидисциплинарного подхода и должно основываться на совместном решении пациента и лечащего(-их) врача(-ей) - Лечение СКВ зависит от клинических проявлений и активности заболевания, включает применение интенсивной иммуносупрессивной терапии, длительного периода динамического наблюдения и коррекцию терапии с целью предупреждения обострений (особенно тяжелых) - Цели терапии – достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений и улучшение качества жизни	
Рекомендации	Уровень согласия (SD)
1. Цели лечения	
1.1. Лечение при СКВ должно быть направлено на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (2b/B) и предотвращение обострений (2b/B). Для поддерживающей терапии следует использовать минимально возможную дозу ГК	10,0 (0)
1.2. Обострение СКВ необходимо лечить в зависимости от степени тяжести поражения органа(-ов), при необходимости осуществляется коррекция терапии: увеличение дозы ГК, иммуномодулирующих средств, «переключение» с одного препарата на другой или добавление новых методов лечения (2b/C)	9,95 (0,22)
2. Медикаментозная терапия СКВ	
2.1. ГХ	
2.1.1. При отсутствии противопоказаний ГХ рекомендуется назначать всем пациентам (1b/A) в дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки (3b/C)	9,65 (1,11)
2.1.2. Офтальмологический осмотр (исследование полей зрения и/или спектрально-оптическая когерентная томография) необходимо проводить при назначении препарата, спустя 5 лет и далее ежегодно (2b/B)	9,75 (0,70)
2.2. ГК	
2.2.1. Дозы ГК и способы введения зависят от типа и степени поражения органов (2b/C)	9,95 (0,22)
2.2.2. Внутривенное введение МП (обычно 250–1000 мг/сут в течение 1–3 дней) обеспечивает быстрый терапевтический эффект и позволяет использовать более низкую начальную дозу перорального ГК (3b/C)	9,85 (0,36)
2.2.3. При достижении улучшения, снижении активности дозу ГК следует уменьшить до 7,5 мг/сут (эквивалент преднизолона) или менее (1b/B), по возможности отменить гормональную терапию	9,65 (0,65)
2.2.4. Применение иммуносупрессивных препаратов позволяет быстро уменьшить дозу или отменить ГК (2b/B)	9,90 (0,30)
2.3. Иммуносупрессивная терапия	
2.3.1. Иммуносупрессанты – МТ (1b/B), АЗА (2b/C) или ММФ (2a/B) – назначают при отсутствии эффекта применения ГХ (в виде монотерапии или в сочетании с ГК) или при невозможности уменьшить дозу ГК до поддерживающей	9,85 (0,48)
2.3.2. Иммуносупрессивные препараты должны быть включены в терапию при поражении жизненно важных органов (2b/C)	9,85 (0,48)
2.3.3. ЦФ можно использовать при тяжелом течении СКВ с поражением внутренних органов и при отсутствии эффекта от применения других иммуносупрессантов (2b/C)	9,90 (0,30)
2.4. ГИБП	
2.4.1. При отсутствии эффекта от стандартной терапии (комбинация ГХ и ГК с иммуносупрессантами или без них) и/или при частых обострениях заболевания, невозможности уменьшения дозы ГК следует использовать БЛМ (1a/A)	9,20 (0,81)
2.4.2. Пациентам с рефрактерным к терапии поражением жизненно важных органов и при угрожающих состояниях или при непереносимости/противопоказаниях к стандартным иммуносупрессантам показано применение РТМ (2b/C)	9,85 (0,48)
3. Клинические проявления	
3.1. Кожные	
3.1.1. Лечение кожных проявлений СКВ включает местные препараты (ГК, ингибиторы кальциневрина) (2b/B), противомаларийные средства (ГХ, хлорохин) (1a/A) и/или системные ГК (4/C)	10,0 (0)
3.1.2. Пациентам, резистентным к терапии кожных проявлений или при необходимости применения высокой дозы ГК показано назначение МТ (3a/B), ретиноидов (4/C), дапсона (4/C) или ММФ (4/C)	9,85 (0,48)
3.2. Нейропсихические	
3.2.1. Для подтверждения нейропсихических проявлений, связанных с СКВ, рекомендовано проведение нейровизуализации, исследования спинномозговой жидкости; следует также учитывать время появления симптомов, связь с другими клиническими проявлениями СКВ, возраст, позитивность по аФЛ (2b/C). Следует исключить другие причины нейропсихических нарушений	9,65 (0,85)

Продолжение табл. 1

Рекомендации	Уровень согласия (SD)
3.2.2. Лечение психоневрологических проявлений, обусловленных воспалением, включает ГК/иммуносупрессанты (1b/A); при нарушениях, связанных с атеротромбозом/аФЛ, – антиагреганты/антикоагулянты (2b/C)	9,85 (0,48)
3.3. Гематологические	
3.3.1. Лечение тромбоцитопении включает применение высоких доз ГК (в/в введение МП) (4/C) и/или внутривенного IgG (4/C)	9,95 (0,22)
3.3.2. Поддерживающая терапия гематологических нарушений включает ММФ (2b/C), АЗА (2b/C) или ЦС (4/C)	9,75 (0,62)
3.3.3. Пациентам с рефрактерными к стандартной терапии гематологическими проявлениями показано лечение РТМ (3a/C) или ЦФ (4/C)	9,65 (0,73)
3.4. Почечные	
3.4.1. Для улучшения результатов лечения ВН большое значение имеют ранняя диагностика и проведение диагностической биопсии почки (2b/B)	9,95 (0,22)
3.4.2. В начальный (индукционный) период терапии ВН рекомендовано применение ММФ (1a/A) или в/в введения малых доз ЦФ (2a/B), учитывая оптимальное соотношение эффективность/токсичность этих препаратов	9,85 (0,36)
3.4.3. Пациентам с высоким риском почечной недостаточности (снижение СКФ, гистологические изменения – фиброзные полулуния, фибриноидный некроз, атрофия канальцев или интерстициальный фиброз) показаны аналогичные схемы терапии (п. 3.4.2), а также использование высоких доз ЦФ (1b/A)	9,45 (0,80)
3.4.4. Для поддерживающей терапии ВН необходимо применять ММФ (1a/A) или АЗА (1a/A)	9,75 (0,62)
3.4.5. При стабилизации/улучшении функции почек, но неполном ответе на терапию (персистирующая протеинурия >0,8–1 г/сут спустя 12 мес применения иммуносупрессантов) показана повторная биопсия с определением преобладающего процесса (активного или хронического) поражения почек (4/C)	9,85 (0,48)
3.4.6. Можно применить комбинированную терапию ММФ с ингибиторами кальциневрина в низкой дозе в случае тяжелого нефротического синдрома (2b/C) или неполного ответа на лечение ВН (4/C), в отсутствие неконтролируемой гипертензии, высокого индекса хронизации и/или снижения СКФ	9,50 (0,81)
4. Коморбидность	
4.1. АФС	
4.1.1. Всем пациентам необходимо проводить исследование на наличие аФЛ (1a/A)	10,0 (0)
4.1.2. Больные СКВ, имеющие профиль аФЛ высокого риска тромбозов (персистирующий титр аФЛ среднего/высокого уровня), при исключении риска кровотечений должны получать антиагреганты (2a/C), особенно при наличии атеросклеротических/тромбофилических ФР	9,45 (0,80)
4.1.3. Для вторичной профилактики (тромбозы, осложнение/потеря беременности) терапевтический подход должен быть таким же, как и при первичном АФС (1b/B)	10,0 (0)
4.2. Инфекционные заболевания	
4.2.1. У пациентов с СКВ следует оценивать наличие общих и связанных с болезнью ФР инфекций (пожилой возраст/слабость (-/D), сахарный диабет (-/D), поражение почек (2b/B), прием иммуносупрессивной/биологической терапии (1b-2b/B-C) и использование ГК (1a/A)	9,85 (0,65)
4.2.2. Пациентам с СКВ рекомендуются общие профилактические меры (включая иммунизацию), раннее выявление и лечение инфекции/сепсиса (-/D)	9,90 (0,44)
4.3. Сердечно-сосудистые заболевания	
4.3.1. Пациентам с СКВ необходимо регулярно проводить оценку кардиоваскулярных ФР (1b/B-C) и факторов, обусловленных самим заболеванием, таких как активность (1b/B) и длительность болезни (1b/A), средние/высокие титры аФЛ (1b/A), поражение почек (1b/B) (особенно персистирующая протеинурия и/или СКФ <60 мл/мин), использование ГК (1b/B)	9,85 (0,65)
4.3.2. С учетом индивидуального профиля КВР пациентам с СКВ необходимо проводить профилактические мероприятия по его снижению согласно рекомендациям для общей популяции, включая применение аспирина в низких дозах (2b/D) и/или гиполипидемических средств (2b/D)	9,85 (0,48)

Примечание. ГК – гидроксихлорохин, МП – метилпреднизолон, МТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, ЦФ – циклофосфамид, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, БЛМ – белимумаб, РТМ – ритуксимаб, АФС – антифосфолипидный синдром, аФЛ – антифосфолипидные антитела, ЦС – циклоспорин, ВН – волчаночный нефрит, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФР – факторы риска, КВР – кардиоваскулярный риск, в/в – внутривенный.

Рекомендации

1. Цели лечения

Основные цели – достижение ремиссии или минимально возможной активности, долгосрочной выживаемости, профилактика обострений заболевания, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение качества жизни пациента, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности [3, 15, 16]. Ремиссия (длительное отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни без использования ГК и иммуносупрессивных препаратов) встречается редко [17–21]. У больных с ремиссией [значение индекса активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≤3 баллов при использовании аминокислотных препаратов] и низкой активностью СКВ [SLEDAI ≤4 баллов и общая оценка врача PGA (physician global

assessment) ≤1 балла на фоне приема ГК ≤7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон – ПЗ), иммуносупрессивных препаратов] отношение шансов (ОШ) для предупреждения необратимых органных повреждений и предотвращения обострений заболевания оказалось сопоставимым (ОШ 0,5–0,7) [19, 22–25]. В связи с этим при лечении СКВ необходимо стремиться к достижению ремиссии или низкой активности заболевания. Особое место занимают оценка течения болезни и достижение ремиссии при ВН. Так, при ВН терапия должна быть направлена как минимум на достижение «частичной» ремиссии (снижение протеинурии на 50% и более и концентрации креатинина сыворотки в пределах 10% от исходного уровня через 6–12 мес терапии) или «полной» ремиссии (протеинурия <0,5 г/сут и значение СКФ в пределах 10% от исходного уровня) [26]. Однако может потребоваться более длительное лечение

ВН — от 12 до 24 мес. При мониторинге функции почек на фоне терапии ВН через 6–12 мес более важны показатели протеинурии $\leq 0,8$ г/сут, чем наличие гематурии [27]. У пациентов с ВН, имеющих высокие уровни белка в моче и большую длительность заболевания, терапия менее эффективна, снижение активности достигается в более длительные сроки [27, 28].

Предупреждение обострений заболевания является важным этапом лечения СКВ. Несмотря на отсутствие общепринятого определения «обострения болезни», большинство экспертов считают, что нарастание активности заболевания (которое можно определить количественно, применяя шкалы), приводит к изменению терапии, накоплению необратимых органических повреждений и ухудшению прогноза болезни [22, 29–31]. Факторы риска, способствующие обострению СКВ, — молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие применения антималярийных препаратов, непрерывно-рецидивирующая клиническая и иммунологическая активность — высокие уровни антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), низкий уровень компонентов комплемента [32–34]. Риск развития обострений и увеличения активности СКВ может быть снижен при тщательном мониторинге и оптимизации контроля за заболеванием, а также приверженности пациента медикаментозному лечению.

Комментарии. В настоящее время общепринятого определения ремиссии при СКВ не существует. Анализ данных литературы по проблеме «ремиссия при СКВ» демонстрирует большое количество самых разных определений и толкований этого состояния. Международная рабочая группа DORIS (Definitions Of Remission In SLE) определяет ремиссию при СКВ как состояние, характеризующееся длительным отсутствием клинических и лабораторных признаков активности [15]. Для определения клинической ремиссии, так же как и активности заболевания, используют валидированные индексы активности — SLEDAI, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale) либо ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) и общую оценку врача (PGA). Различают ремиссию, которая поддерживается на фоне терапии, — «медикаментозную ремиссию» (только стабильный прием ГХ и ПЗ ≤ 5 мг/сут, иммунодепрессантов) и ремиссию, сохраняющуюся без лечения, — «немедикаментозную ремиссию» (допускается только прием ГХ) [35]. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в ранней диагностике, и внедрение в клиническую практику современных терапевтических программ, частота выявления ремиссии при СКВ остается крайне низкой. Безусловно, скорость достижения и длительность ремиссии зависят от дебюта СКВ, варианта течения, поражения различных органов и систем. Особое место занимает оценка течения и ремиссии ВН. Ремиссия не идентична понятию низкой активности заболевания. Мы полностью разделяем утверждение экспертов, что обострения СКВ, особенно тяжелые, резко увеличивают риск развития неблагоприятного исхода. На наш взгляд, предупреждение обострений основано на: а) тщательном мониторинге пациентов, входящих в группу риска развития обострения (например, с ВН); б) максимально быстром и эффективном подавлении активности в период обострения; в) более широком назначении ГИБП как в фазе индукции (РТМ), так и в фазе поддержания низкой активности/ремиссии (БЛМ).

Лечение системной красной волчанки

Гидроксихлорохин

Учитывая данные о положительных эффектах, ГХ рекомендован всем больным СКВ [36]. В то же время нередко отмечается плохая приверженность пациентов лечению препаратом [37–39]. При длительном применении ГХ (20-летней непрерывной терапии) у 10% пациентов развивалась ретинопатия, в связи с этим обсуждается необходимость регулярного мониторинга его концентрации в крови [40, 41]. При использовании ГХ к факторам, способствующим поражению сетчатки, относят длительность приема препарата (ОШ 4,71 на каждые 5 лет применения), дозу (ОШ 3,34 на каждые 100 мг/сут), хроническое заболевание почек (ОШ 8,56) и ранее существовавшее заболевание сетчатки или макулы [41]. Для дозы ГХ < 5 мг/кг/сут риск развития ретинопатии очень низок, в связи с этим суточная доза препарата не должна превышать этот порог. Следует отметить, что при СКВ эффективной считается доза ГХ 6,5 мг/кг/сут, вопрос о его эффективности в более низкой дозе требует дальнейшего изучения. Пациентам с СКВ, имеющим длительную ремиссию, доза препарата может быть уменьшена, хотя ни в одном из исследований эта стратегия не рассматривается. При наличии кожных проявлений и ГХ-индуцированного поражения сетчатки может обсуждаться использование кинакрина (альтернативного антималярийного препарата).

Комментарии. Напомним, что ГХ является одним из немногих препаратов, одобренных Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами в США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СКВ [42]. Мы разделяем утверждение экспертов о необходимости назначения всем без исключения больным СКВ, вне зависимости от активности заболевания и при отсутствии противопоказаний, аминохинолиновых препаратов, таких как ГХ в дозе 200–400 мг/сут. Длительный прием обеспечивает профилактику обострений, снижение активности, риска развития кардиоваскулярных осложнений, сахарного диабета 2-го типа, способствует уменьшению дозы ГК. Раннее назначение ГХ сопровождается снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов [5]. ГХ разрешен к применению у беременных женщин с СКВ и во время грудного вскармливания. В то же время, в связи с риском развития ретинопатии, необходима определенная степень осторожности: рекомендуемая суточная доза препарата не должна превышать 5 мг/кг; необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития поражения сетчатки (1:5000) [3, 10, 43]. У пациентов с персистирующей низкой активностью заболевания или ремиссией мы снижаем поддерживающую дозу ГХ до 200 мг/сут, хотя достоверных данных для обоснования этой тактики нет. Измерение концентрации препарата в крови может быть полезным для уточнения токсичности и определения реальной дозы, но имеет ограничения в связи с доступностью исследования.

Глюкокортикоиды

ГК являются основным терапевтическим средством при СКВ, эффект от которого развивается вскоре после назначения. В то же время длительный прием ГК приводит к развитию неблагоприятных реакций (НР), включая необратимое повреждение органов [44–47].

Поддерживающая доза ГК не должна превышать 7,5 мг/сут в пересчете на ПЗ. По возможности лечение ГК следует прекратить. Риск развития НР увеличивается при использовании постоянных доз ГК >7,5 мг/сут, причем в некоторых исследованиях показано, что и более низкие их дозы могут способствовать появлению НР [22, 48–50]. Для минимизации дозы пероральных ГК возможно применение МП в/в (доза зависит от активности болезни и массы тела, обычно 250–1000 мг/сут в течение 3 дней), что позволяет в короткие сроки получить клинический эффект [51] и использовать низкие начальные дозы ГК для перорального приема и быстро их снижать [52, 53].

Комментарии. Традиции лечения больных СКВ в Российской Федерации базируются на практически пожизненном применении различных доз ГК. Возможно, эта традиция будет изменена после широкого внедрения в практику высокоэффективных и малотоксичных ГИБП.

Мы придерживаемся мнения, что доза ГК должна быть адекватной для полноценного подавления активности, но не избыточной. Необходимо помнить, что длительный прием ГК, даже в средних и низких дозах, приводит к развитию тяжелых органических повреждений (катаракта, глаукома, остеопороз, сахарный диабет, поражение желудочно-кишечного тракта, атеросклероз и др.) [54]. Доза ГК зависит от активности заболевания. После ее снижения доза может быть постепенно уменьшена до поддерживающей (ПЗ <10 мг/сут), которую необходимо принимать в течение многих лет. Отмена ГК возможна пока только у единичных пациентов, достигших «полной клинико-серологической ремиссии», при этом желательно продолжать лечение небольшими дозами аминохинолиновых препаратов. Мы разделяем утверждение экспертов о том, что парентеральное введение сверхвысоких доз ГК (пульс-терапия) менее токсично, чем длительное применение высоких доз перорально, и считаем препаратом выбора 6-метилпреднизолон (6-МП) в связи с его меньшей минералокортикоидной активностью по сравнению с ПЗ. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК — быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов — почек, центральной нервной системы (ЦНС), системный васкулит, альвеолит [5].

Иммуносупрессивные препараты

Применение при СКВ иммуносупрессивных (цитостатических) препаратов позволило увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне лечения низкими дозами ГК [55]. Выбор цитостатиков зависит от клинических проявлений болезни, возраста пациента, детородного потенциала, безопасности и стоимости препарата. МТ и АЗА назначают пациентам при неэффективности ГК и ГХ, учитывая их относительный профиль безопасности [56]. ММФ эффективен при почечных и внепочечных проявлениях СКВ [57, 58]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании было показано, что ММФ у пациентов с внепочечными проявлениями чаще позволял достигать ремиссии и подавлять обострения СКВ, по сравнению с АЗА [59]. В то же время, учитывая тератогенные свойства ММФ, применение препарата должно быть прекращено по крайней мере за 6 нед до зачатия. ЦФ используется при тяжелых поражениях почек, ЦНС, легких, а также при рефрактерности к монотерапии высокими дозами ГК. В связи с гонадотоксическим эффек-

том ЦФ его следует применять с осторожностью у женщин и мужчин фертильного возраста [60–62]. Одновременное применение аналогов гонадотропина уменьшает истощение овариального резерва, связанного с терапией ЦФ, и может быть рекомендовано пациенткам с СКВ в пременопаузе [63, 64]. Информация о возможности криоконсервации яйцеклеток должна быть предложена до начала лечения ЦФ. Следует также учитывать другие риски терапии ЦФ, такие как развитие злокачественных новообразований и инфекций [65, 66].

Комментарии. Хорошо известно, что в основе классической терапии лежит применение цитостатиков, и мы полностью разделяем утверждение экспертов о необходимости приема этих препаратов больными СКВ. Всем пациентам с СКВ, при наличии активного ВН, поражения ЦНС и/или развития васкулита, геморрагического альвеолита, высокой активности болезни и резистентности к ГК, возникновения НР на ранних этапах лечения ГК, необходимости быстрого снижения поддерживающей дозы ГК, превышающей 15–20 мг/сут, рекомендовано назначение цитостатических препаратов.

Согласно рекомендациям EULAR [6, 7, 10] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [1], в зависимости от клинико-лабораторной активности СКВ мы используем различные цитостатические препараты. Для индукционной терапии — ЦФ или ММФ. ЦФ назначается по 1000 мг в/в ежемесячно в течение 6 мес или по 500 мг каждые 2 нед, до 6 инфузий; ММФ — в дозе 2–3 г/сут в течение 6 мес. Индукционная терапия проводится в течение 3–6 мес в комбинации с пульс-терапией МП и назначением пероральных ГК в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут. ЦФ может использоваться при проявлениях СКВ, рефрактерных к монотерапии высокими дозами ГК (таких как тромбоцитопения, нейрорлопус, геморрагический альвеолит, системный васкулит и пр.) [5].

Доказано положительное действие ММФ на экстра-ренальные проявления СКВ — анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Несомненные преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного и гонадотоксического действия и пр.) позволяют рассматривать этот препарат в качестве одного из наиболее перспективных средств у больных СКВ [5].

АЗА используют для поддержания ремиссии ВН, при аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2 мг/кг в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее чем через 6–9 мес.

При рефрактерном к монотерапии ГК ВН и поражениях кожи, отсутствии противопоказаний рекомендуется применение МТ в дозе не ниже 15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг/нед или АЗА 50–150 мг/сут. МТ также продемонстрировал эффективность при алопеции и плеврите; у половины таких больных удалось уменьшить суточную дозу ГК.

ЦС (в дозах <5 мг/кг в сутки) — препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным ВН, и тромбоцитопенией. В ряде исследований показано положительное действие невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите.

Однако, проводя длительную терапию иммуносупрессантами, необходимо тщательно мониторировать возможное развитие НР (инфекции, цитопении, тератогенный эффект и др.).

Генно-инженерные биологические препараты

Лидирующая роль В-клеток в патогенезе СКВ обуславливает применение анти-В-клеточных ГИБП [67–70]. У больных СКВ БЛМ рассматривается как препарат первой линии при внепочечных проявлениях болезни, в комбинации с ГК и ГХ, с цитостатиками или без них, особенно при недостаточном контроле активности заболевания или частых обострениях, а также для уменьшения суточной дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут. Эффективность препарата убедительно доказана при поражении кожи, суставов, а также при наличии высоких иммунологических показателей [71–73].

В настоящее время РТМ используют «off label» только у пациентов с тяжелыми почечными или внепочечными (в основном гематологическими и нейропсихическими) проявлениями заболевания, при отсутствии эффективности цитостатиков и/или БЛМ, а также у пациентов, имеющих противопоказания к применению этих препаратов. Согласно общим рекомендациям по использованию РТМ, его назначение возможно при неэффективности более чем одного иммуносупрессанта. Исключением из этого правила является тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения или гемолитическая анемия, при которых РТМ продемонстрировал неоспоримый положительный эффект как у пациентов с СКВ, так и при изолированной иммунной тромбоцитопенической пурпуре. В лечении ВН РТМ применяется в отсутствие эффекта от препаратов первой линии (ЦФ и ММФ) или при рецидивирующем течении заболевания [74–82].

Комментарии. Ремиссия у больных СКВ с определенным набором осложнений терапии ГК и цитостатиками вполне реальна — но какой ценой? Поэтому можно полностью согласиться с авторами рекомендации по использованию ГИБП (БЛМ и РТМ) — высокоэффективных «таргетных» препаратов, не вызывающих повреждения жизненно важных органов у пациентов с СКВ. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с высокой клинической активностью СКВ, с поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, гематологическими и иммунологическими нарушениями, частым развитием обострений и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов), инфекций рекомендуется применение БЛМ. Данных об эффективности БЛМ у больных с поражением почек и ЦНС недостаточно. Эффект препарата следует ожидать через 4–6 мес использования.

РТМ вызывает быструю и длительную деплецию В-клеток, что сопровождается выраженным снижением активности заболевания уже на ранних сроках лечения. Результаты подтверждают целесообразность назначения РТМ больным с высокой активностью заболевания, при поражении жизненно важных органов и угрожающих состояний, однако до сих пор РТМ применяется при СКВ без разрешения регуляторных органов (off label). Мы полагаем, что назначение РТМ в дебюте СКВ и комбинированное применение двух ГИБП — РТМ и БЛМ — открывает принципиально новые возможности для достижения ремиссии с минимальным риском развития необратимых органических повреждений.

Существуют и другие перспективные варианты таргетной терапии ГИБП, которые включают костимулирующие молекулы и цитокины, например, участвующие в сигнальном пути интерферона. Проходят клинические испытания такие препараты, как эспратумаб (моноклональные антитела к CD22), окрелизумаб (гуманизированные антитела к CD20), тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к мембранной и растворимой формам рецепторов к интерлейкину 6), абатацепт (блокатор CD28-опосредованной костимуляции Т-лимфоцитов) и др. [5].

На рисунке представлено лечение внепочечных проявлений СКВ в зависимости от степени тяжести заболевания.

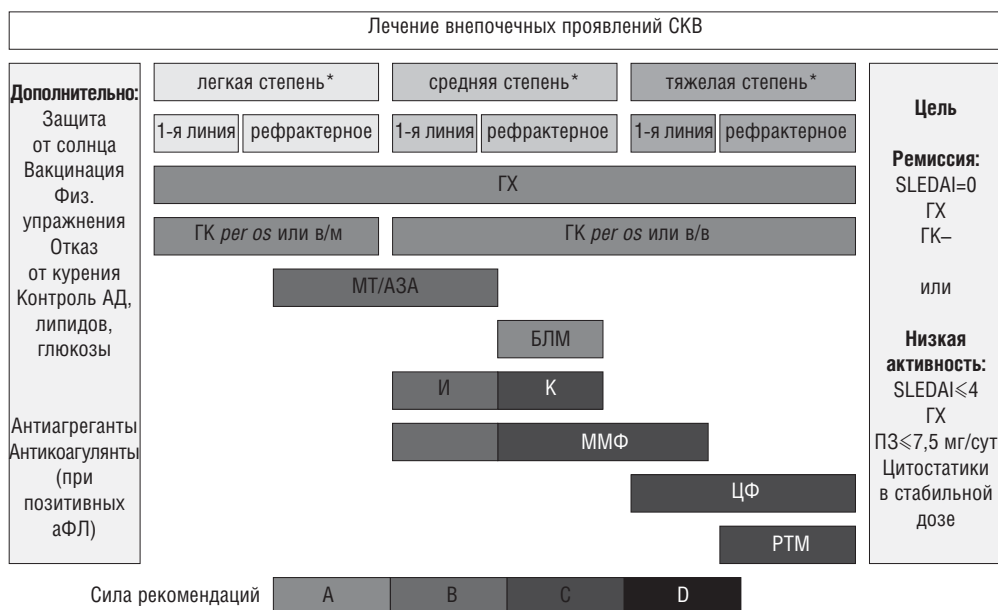
Клинические проявления

Кожные

К настоящему времени накоплено большое количество исследований с хорошей доказательной базой, посвященных кожной красной волчанке (ККВ). Сильными рекомендациями являются применение солнцезащитных средств и отказ от курения [83–85]. При нетипичном или рефрактерном течении кожного поражения целесообразно проведение биопсии кожи для подтверждения диагноза ККВ. К лекарственным препаратам первой линии относят топические (местные) препараты, содержащие ГК и/или ингибиторы кальциневрина, антималярийные средства как в монотерапии, так и в сочетании с системными ГК; доза последних зависит от тяжести кожного поражения [86, 87]. ГХ — препарат выбора среди антималярийных средств, с учетом его множественных положительных эффектов и, возможно, меньшей ретинотоксичности, в сравнении с хлорохином [88]. При недостаточном ответе на терапию ГХ или его доказанном негативном воздействии на сетчатку можно дополнительно присоединить квинакрин (мепакрин) или назначить его вместо ГХ. Несмотря на отсутствие данных по влиянию квинакрин на сетчатку глаза с использованием современных, более чувствительных методов офтальмологического обследования (оценка полей зрения или оптическая когерентная томография), ретинотоксичность не определена как НР при применении этого препарата. Однако квинакрин не зарегистрирован во многих странах (в частности, в России), что ограничивает его назначение [89–91].

Почти у 40% пациентов с ККВ не удается достичь положительного лечебного эффекта от препаратов первой линии [90, 92]. В таких случаях к терапии ККВ может быть добавлен МТ, а также ретиноиды, дапсон, ММФ или микофеноловая кислота в кишечнорастворимой оболочке [87, 93, 94]. В некоторых работах при назначении БЛМ и РТМ отмечался положительный лечебный эффект в отношении кожно-слизистых проявлений СКВ, но эти исследования не обладают достаточной доказательной базой. При этом РТМ менее эффективен в отношении хронических форм ККВ [67, 95, 96]. Талидомид — эффективный препарат для разных субтипов ККВ, но, учитывая его тератогенность, повышенный риск развития необратимой полинейропатии, частые рецидивы на фоне отмены, рекомендовать его следует только в качестве «спасательной» терапии при неэффективности нескольких перечисленных выше препаратов [97, 98].

Алгоритм лечения различных субтипов ККВ был разработан и представлен Европейской группой дерматологов



Лечение внепочечных проявлений СКВ с учетом силы рекомендаций. АД – артериальное давление, в/м – внутримышечное введение, ИК – ингибиторы кальциневрина, РА – ревматоидный артрит, BILAG – British Isles Lupus Assessment Group Scale, per os – пероральный прием, SLEDAI – Systematic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Легкая степень: конституциональные симптомы / легкий артрит / высыпания ≤9% / тр. 50–100 • 10⁹/л; SLEDAI ≤6; BILAG C или ≤1 BILAG B. *Средняя степень:* артрит, подобный РА / высыпания 9–18% / кожный васкулит ≤18% / серозит / тр. 20–50 • 10⁹/л; SLEDAI 7–12; ≥2 BILAG B. *Тяжелая степень:* поражение жизненно важных органов (нефрит, энцефалит, миелит, пневмонит, мезентериальный васкулит, тромбоцитопения (тр. <20 • 10⁹/л), тромбоцитопеническая пурпура или синдром активации макрофагов; SLEDAI >12; BILAG A ≥1

под руководством Европейского дерматологического форума (EDF) в сотрудничестве с Европейской академией дерматологов и венерологов (EADV) [83].

Комментарии. Мы также придерживаемся мнения о целесообразности использования топических ГК и ГХ при ККВ. При этом необходимо избегать применения фторированных препаратов, особенно на область лица, в связи с риском развития атрофии кожи. Возможен и прием системных ГК, доза которых зависит от тяжести кожного поражения. При отсутствии лечебного эффекта рекомендовано применение МТ или АЗА, при генерализованном кожном васкулите или буллезном поражении кожи – болюсное введение ЦФ в сочетании с МП. При неэффективности – синхронная интенсивная терапия.

Нейропсихические нарушения

Диагностика нейропсихических нарушений при СКВ (НПСКВ) требует междисциплинарного подхода для исключения сходных состояний, вызванных другими заболеваниями (инфекциями, опухолями, метаболическими нарушениями и др.). Необходимо учитывать наличие факторов, характерных как для НПСКВ (тип и сроки манифестации, наличие экстраневрологических проявлений активности СКВ, аномальные изменения при нейровизуализации и исследовании спинномозговой жидкости, наличие аФЛ) [99], так и для альтернативных диагнозов [100]. Разработка и использование валидированных моделей по определению НПСКВ могут помочь в диагностике этих нарушений [101, 102].

Лечение НПСКВ зависит от того, какой патофизиологический механизм лежит в основе этих нарушений: воспалительный или эмболический/тромботический/ишемический [7, 103]. В первом случае назначают ГК и цитостатики, во втором – антитромботические препараты (антикоагулянты, антиагреганты) [104–108]. Различия между двумя патофизиологическими процессами трудно четко дифференцировать, у некоторых пациентов они могут встречаться одновременно, в такой ситуации необходимо сочетанное назначение иммуносупрессивной и антитромботической терапии [7].

Пациентам с СКВ и цереброваскулярным поражением проводится обследование и лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для острой фазы цереброваскулярных заболеваний в общей популяции. Дополнительно осуществляется контроль за экстраневрологическими проявлениями СКВ. Целесообразность назначения иммуносупрессивной терапии в этих случаях можно рассматривать при нормальных значениях аФЛ, отсутствии факторов риска атеросклероза (т. е. в отсутствие факторов риска тромбозов) или при рецидивирующих цереброваскулярных событиях [109]. Нейровизуализация и/или анализ спинномозговой жидкости предоставляют дополнительные сведения, обосновывающие применение иммуносупрессантов. Симптоматическая терапия показана при определенных типах психических расстройств: антипсихотики – при психозе, анксиолитики – при тревожных расстройствах и т. п.

Комментарии. Нейропсихические нарушения относятся к тяжелым проявлениям СКВ. Терапия этих состоя-

ний зависит от характера неврологических и психических расстройств. При развитии тяжелых, жизнеугрожающих состояний, связанных с поражением ЦНС, показано экстренное введение ЦФ в/в в сочетании с пульс-терапией МП с последующим назначением высоких доз ГК. При отсутствии эффекта в течение первых 3–4 дней от начала интенсивной терапии рекомендовано лечение РТМ. При психических расстройствах применяется психотерапия, которая проводится психиатром или психотерапевтом.

Гематологические нарушения

При гематологических нарушениях (тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии) часто используются иммуносупрессанты. Препаратами первой линии при тяжелой волчаночной тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<30 \cdot 10^9/\text{л}$) являются ГК в средних/высоких дозах в комбинации с цитостатиками, оказывающими стероидосберегающий эффект: АЗА, ММФ или ЦС (последний обладает наименьшей миелотоксичностью). Возможно проведение в/в пульс-терапии высокими дозами МП (1–3 дня). В случае недостаточного эффекта от высоких доз ГК или во избежание связанных с ГК инфекционных осложнений в период обострения может использоваться в/в человеческий иммуноглобулин (ВВИГ). Лечение тромбоцитопении обычно длительное, нередко на фоне снижения дозы ГК встречаются рецидивы [110]. При отсутствии эффекта от терапии ГК (т. е. сохранении тромбоцитопении $\leq 50 \cdot 10^9/\text{л}$) или при рецидиве следует рассмотреть присоединение РТМ, учитывая его положительный эффект в отношении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [78, 80, 111], и ЦФ.

Применение агонистов тромбопоэтина или спленэктомия рассматриваются как крайний вариант терапии тромбоцитопении [112, 113].

Аутоиммунная гемолитическая анемия при СКВ встречается реже, чем тромбоцитопения, в ее лечении также используются ГК, цитостатики и РТМ.

Аутоиммунная лейкопения — самое частое из гематологических проявлений СКВ, но редко требует лекарственной коррекции. Необходимо исключать другие причины данного состояния, особенно лекарственно-индуцированные.

Поражение почек

Пациенты с высоким риском развития ВН (мужской пол, ювенильный дебют, серологическая активность, включая позитивность по антителам к С1q) [114–116] должны находиться под тщательным контролем для выявления ранних признаков поражения почек, мониторинг которых следует проводить каждые 3 мес.

После выявления ВН, подтвержденного результатами биопсии почки, лечение состоит из двух фаз: индукционной (начальной) и поддерживающей (продолжительной). ММФ и ЦФ — препараты выбора для индукционной фазы терапии ВН. Режим введения низких доз ЦФ (EURO-LUPUS режим) является предпочтительным ввиду его достаточной эффективности и меньшей гонадотоксичности в сравнении с высокодозным [2, 117]. Применение ММФ и высоких доз ЦФ при тяжелых формах ВН (снижение СКФ, наличие фиброзных полулуний и фибриноидных некрозов или атрофии канальцев/интерсти-

циального фиброза) ассоциировано с повышенным риском развития конечной стадии почечной недостаточности [118, 119]. Быстрое снижение суточной протеинурии (до ≤ 1 г/сут к 6-му или до $\leq 0,8$ г/сут к 12-му месяцу терапии) является предиктором долгосрочного благоприятного исхода ВН [120].

ММФ или АЗА могут применяться для поддерживающей терапии ВН. Использование ММФ ассоциировано с меньшей частотой обострений ВН [121, 122]. Выбор зависит от препарата, назначенного в фазу индукции, характеристик пациента (возраст, раса и планирование/желание беременности). При рефрактерном или рецидивирующем течении ВН следует рассмотреть применение РТМ.

Согласно рекомендациям EULAR, при пролиферативном ВН возможно применение ингибиторов кальциневрина в качестве монотерапии или компонента «мульти-таргетной терапии» — в комбинации с ММФ [123–126]. Эта рекомендация основана на исследованиях, проводившихся на азиатской популяции и имевших короткий постмаркетинговый период наблюдения. Таким образом, ингибиторы кальциневрина могут рассматриваться как препараты второй линии, индукционной и поддерживающей фаз в лечении преимущественно мембранозного ВН, подоцитопатий или пролиферативного ВН с рефрактерным нефротическим синдромом при неэффективности стандартной терапии в течение 3–6 мес (изолированно или в комбинации с ММФ) [127, 128]. Для профилактики хронической лекарственной токсичности необходимо проводить мониторинг концентрации креатинина и препарата в сыворотке крови.

Комментарии. ВН развивается у 40–80% пациентов, из них у 15–20% он прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности [1]. Выбор схемы лечения и его продолжительности основан на оценке результатов гистологического исследования (морфологический класс ВН, индексы активности и хронизации) и лабораторных показателей (протеинурии и сывороточного креатинина). Выделяют индукционную (продолжительность 3–6–12 мес) и поддерживающую фазы лечения. Согласно рекомендациям EULAR и APP, мы представляем подробные схемы терапии ВН [1, 6, 8].

В индукционную фазу лечения III и IV классов ВН используют режимы «EURO-LUPUS» — в/в введение низких доз ЦФ по 500 мг 1 раз в 2 нед продолжительностью 3 мес или пероральный прием ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами ГК (в/в МП 500–750 мг 3 дня подряд + прием ПЗ перорально в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед); или NIN-режим (разработан National Institute of Health — NIN, США) — в/в введение высоких доз ЦФ 0,5–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес в сочетании с ПЗ перорально по 0,7–1,0 мг/кг в сутки, с последующим снижением до низких доз ГК.

Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом осуществляется с использованием ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с ПЗ 0,5 мг/кг в сутки, альтернативой может быть ЦФ, ЦС.

Около 20–30% пациентов резистентны к индукционной терапии ВН. Тактика лечения «рефрактерного» ВН: комбинации в/в ЦФ (в том числе и мегадозы: ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в мес в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (NIN-режим) или ММФ 2–3 г/сут с ГК, в/в введение РТМ (по 500–1000 мг 1 раз

в 1–2 нед, максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес), ВВИГ (0,5–1,0–2,0 г/кг), плазмаферез, иммуноадсорбция, назначение ЦС в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

Высокие дозы ГК (ПЗ 0,5–1 мг/кг в сутки) назначаются не более чем на 2 мес, с постепенным снижением до минимальных значений ПЗ $\leq 7,5$ мг/сут при достижении частичного или полного ответа на терапию.

Необходимо осуществлять мониторинг каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес от момента установления диагноза или обострения ВН, включая клинический анализ крови, определение массы тела, АД, уровня креатинина, альбумина, липидов и электролитов в сыворотке крови, протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, расчет СКФ. Каждые 6 мес следует контролировать иммунологические маркеры СКВ: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антидсДНК и антител к С1q-компоненту комплемента. Более информативным предиктором обострения ВН являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменения в динамике. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес [129].

Коморбидность

Антифосфолипидные антитела и антифосфолипидный синдром

Присутствие аФЛ ассоциировано с тромботическими осложнениями, акушерской патологией и высоким риском необратимых повреждений. Недавний метаанализ подтвердил эффективность низких доз аспирина в первичной профилактике тромбозов в группе пациентов с СКВ, позитивных по аФЛ [130]. Но, учитывая потенциальный риск кровотечений [131, 132], возникает необходимость определения конкретных подгрупп пациентов, нуждающихся в данной терапии: пациенты с СКВ и любым уровнем позитивности по аФЛ, либо только с профилем аФЛ высокого риска тромбозов (позитивность по трем классам аФЛ, наличие волчаночного антикоагулянта – ВА, высокий уровень антител к кардиолипину – аКЛ) [133]. Кроме низких доз аспирина больные СКВ с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярным гепарином в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность или послеоперационный период), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств.

К сожалению, исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности различных вариантов анти тромботической терапии у пациентов с вторичным АФС в сочетании с СКВ, отсутствуют. Но, согласно современным представлениям, тактика лечения первичного и вторичного АФС (СКВ в сочетании с АФС) должна различаться. Недавнее открытое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность ривароксабана и варфарина у пациентов с АФС, позитивных по всем трем классам аФЛ (21% пациентов с АФС и СКВ), было прекращено раньше срока в связи с повышением частоты тромбоэмболических осложнений в группе ривароксабана [134]. Считается, что следует избегать широкого назначения новых оральных антикоагулянтов пациентам с СКВ и АФС. Эти препараты могут рассматриваться, с учетом возможных рисков, в качестве альтернативы для отдельных групп больных: с профилем аФЛ низкого риска тром-

бозов, или с отсутствием артериальных тромбозов в анамнезе, или со сложностями в определении международного нормализованного отношения (МНО) на фоне терапии варфарином.

Инфекции

Риск инфекций при СКВ ассоциирован как с самой болезнью (высокая активность, тяжелая лейкопения, ВН, сопровождающийся гипогаммаглобулинемией при нефротическом синдроме), так и с лекарственными препаратами (высокие дозы ГК, ЦФ, ММФ и РТМ) независимо друг от друга [135]. Меры по защите от инфекционных осложнений должны осуществляться очень активно, они включают в себя как первичную профилактику, так и своевременную диагностику с адекватной терапией. Первичная профилактика – это, в первую очередь, вакцинация, согласно рекомендациям EULAR, разработанным для аутоиммунных ревматических заболеваний [136, 137]. Сезонная иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции (вакцины PCV13, PPSV23) рекомендована всем пациентам с СКВ вне обострения и высокой активностью болезни. В настоящее время стала доступна в общей популяции вакцинация против вируса *Herpes zoster*, но необходимых исследований при СКВ не проводилось.

Крайне актуальной проблемой являются ранняя диагностика и лечение сепсиса. Для клинической характеристики степени органной дисфункции, связанной с инфекцией, может применяться валидированная шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), в которой оцениваются три клинических признака: значение систолического АД ≤ 100 мм рт. ст., респираторного индекса ≥ 22 в 1 мин, ментального статуса по Глазго < 15 баллов. Наличие двух из трех перечисленных показателей в период, близкий к началу инфекции, ассоциировано с высоким риском неблагоприятного прогноза, продолжительного нахождения в отделении интенсивной терапии, смерти [138].

Комментарии. Известно, что вакцинация может способствовать развитию аутоиммунных реакций и поэтому небезопасна при СКВ. В то же время мы разделяем утверждение экспертов о необходимости проведения вакцинации у больных СКВ. В исследованиях показано, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции не приводит к обострению СКВ, у большинства пациентов наблюдается образование защитных антител. Следует избегать иммунизации данной категории больных живыми ослабленными вакцинами и не проводить ее в период обострения или высокой активности СКВ.

Сердечно-сосудистые заболевания

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СКВ может быть обусловлено как традиционными кардиоваскулярными факторами риска (ТФР), так и факторами, связанными с самим заболеванием (активностью болезни, ВН, присутствием аФЛ и использованием ГК) [139–141]. Формирование атеросклеротических бляшек в сосудах, кальцификация коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) – ранние проявления поражения сердечно-сосудистой системы у больных СКВ [142, 143].

Применение низких доз аспирина уменьшает риск сердечно-сосудистых событий при СКВ [относительный

риск (ОР) — 0,24, ретроспективное исследование], и его можно использовать для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [144, 145]. Однако у пациентов с сахарным диабетом и у пожилых людей применение аспирина не только не уменьшает вероятность возникновения ССО, но и повышает риск развития кровотечений [131, 146].

В рандомизированных клинических исследованиях, где увеличение толщины КИМ использовали в виде сурrogатного маркера ССЗ, не выявлено преимуществ применения статинов у больных СКВ по сравнению с плацебо [147, 148]. Таким образом, рутинное использование статинов показано не всем больным. Основанием для их назначения может быть наличие дислипидемии и других ТФР. Фактический риск развития ССО у пациентов с СКВ недооценивается. Рекомендуется рассчитать 10-летний риск ССЗ с использованием шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [149].

Комментарии. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по применению аспирина и статинов у пациентов с СКВ. Мы считаем, что эти препараты необходимо использовать в зависимости от риска развития ССО, согласно национальным рекомендациям.

Пациенты с СКВ имеют высокую распространенность ТФР развития ССЗ [150]. Но даже при их исключении КВР остается высоким. Большое значение в развитии ССЗ имеют факторы, обусловленные СКВ. Наличие нефрита, нейропсихических проявлений заболевания, нарастание концентрации креатинина, повышение уровня аФЛ, С-реактивного белка, значений индексов активности и повреждения ассоциировано с увеличением риска ССО и неблагоприятными исходами [150, 151].

По нашему мнению, учет ФР и их коррекция у больных СКВ имеют огромное значение для снижения вероятности развития ССО. Так как активность аутоиммунного процесса может изменить выраженность ТФР, коррекция последних и дальнейший план наблюдения за пациентами с СКВ необходимо определять индивидуально, с учетом развития ССО. Ревматологи обязательно должны контролировать у пациентов показатели липидного спектра крови (концентрацию холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности), уровень АД, глюкозы, индекс массы тела и/или окружность талии. В настоящее время шкала для определения суммарного риска смерти от ССЗ у больных СКВ не разработана. Мы поддерживаем мнение экспертов о том, что предложенные калькуляторы прогнозирования ССЗ (ACC/AHA 2013, ERS-RA, FRS-BMI, FRS-липиды, RRS, QRISK 2, QRISK 3, модифицированный SCORE) не точно определяют КВР, как правило, переоценивая или недооценивая его.

Мы предлагаем у всех пациентов с СКВ выявлять ТФР и проводить их коррекцию в соответствии с национальными рекомендациями для общей популяции. Если пациенту 40 лет и более, следует использовать таблицу/калькулятор SCORE [152] с коэффициентом умножения 1,5 к расчетному общему риску ССЗ, так как в последних рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) [149] аутоиммунные заболевания, прежде всего СКВ, признаны заболеваниями с повышенным КВР. При низком риске оценивать КВР следует один раз в 5 лет. Если риск умеренный, оценка КВР может быть проведена раньше. Необходимо учитывать, что ГК оказывают негативное влия-

ние на уровень АД, липидный спектр крови, массу тела, углеводный обмен, что способствует увеличению КВР. В будущем необходима разработка новых алгоритмов/калькуляторов/моделей/шкал прогнозирования ССЗ у больных СКВ или валидация уже имеющихся.

Заключение

Разработка рекомендаций по лечению — важный этап в развитии учения о СКВ; их внедрение в клиническую практику может улучшить результаты терапии этого заболевания и его прогноз. Эксперты сформулировали направления дальнейших исследований, которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в настоящей работе.

Направления дальнейших исследований

Цель терапии

- Определение универсальной конечной цели терапии СКВ при невозможности достижения ремиссии.

Существующие методы лечения, мониторинг болезни

- Оценка эффективности применения различных схем ингибиторов кальциневрина в лечении ВН: отдаленные результаты, расовые/этнические различия.
- Целесообразность измерения концентрации лекарственных препаратов в крови (ГХ, ММФ и т. п.).
- Эффективность квинакрин как иммуномодулятора у пациентов с ГХ-индуцированной ретинопатией.
- Сравнение традиционных иммуносупрессивных препаратов: общее и органоспецифическое воздействие.
- Рандомизированные исследования по кумулятивной дозе ГК: минимальная против стандартной.
- Оптимальный режим введения РТМ: регулярный или «по требованию».
- Продолжительность терапии и время ее прекращения (при ВН и внепочечных проявлениях).
- Значение повторной биопсии почки для мониторинга ВН, определение клинического и гистологического ответа на терапию.

Патофизиология и биомаркеры

- Предрасположенность к развитию СКВ
- СКВ — мультисистемное заболевание или с преимущественным поражением одного, доминантного, органа?
- Зависимость ответа на терапию различными лекарственными препаратами от их фармакогенетики, транскриптомики и т. п.

Дизайн клинических испытаний, новые лекарственные препараты

- Унификация дизайна и конечных точек клинических исследований лекарственных препаратов для максимального повышения вероятности одобрения их использования при СКВ.
- Контроль за «сопутствующей» терапией: исключение полипрагмазии, ослабления лечебного эффекта исследуемых средств.
- Включение в исследование органоспецифических конечных точек и маркеров активности болезни.
- Увеличение числа подготовленных должным образом учебных площадок (кадры, инфраструктура, тренинги).
- Научные или отраслевые, индуцированные фармакологическими компаниями, клинические исследования?

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, редактор. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- Mosca M, Boumpas D, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(suppl.73):S112-115.
- Клюквина НГ. Алгоритм лечения системной красной волчанки. Современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2016;(8):99-105 [Klyukvina NG. Algorithm for the treatment of systemic lupus erythematosus. The current state of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(8):99-105 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-8
- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task Force of the EULAR standing Committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
- Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task Force of the EULAR standing Committee for clinical Affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European Renal Association-European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
- Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
- Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
- Boumpas DT, Bertsias GK, Fanouriakis A. 2008–2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1547-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214014
- Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;5(1):4-12 [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European Anti-Rheumatic League – EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-645
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task Force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
- 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
- Medina-Quinones CV, Ramos-Merino L, Ruiz-Sada P, et al. Analysis of complete remission in systemic lupus erythematosus patients over a 32-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):981-7. doi: 10.1002/acr.22774
- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1808-16. doi: 10.3899/jrheum.131137
- Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2071-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211814
- Urowitz MB, Felejar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32:1467-72.
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
- Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Heslinga M, et al. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):121-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew377
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):104-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211613
- Polachek A, Gladman DD, Su J, et al. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):997-1003. doi: 10.1002/acr.23109
- Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):822-8. doi: 10.1002/acr.23720

26. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheum*. 2015;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026
27. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol*. 2014;41(4):688-97. doi: 10.3899/jrheum.130005
28. Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, et al. Establishing surrogate kidney endpoints for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheum*. 2019;71(3):411-9. doi: 10.1002/art.40724
29. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011;20(5):453-62. doi: 10.1177/0961203310388445
30. Koutsonikoli A, Trachana M, Heidich A-B, et al. Dissecting the damage in northern Greek patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1225-32. doi: 10.1007/s00296-014-3209-6
31. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vasquez E, Alarcon GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1019-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204620
32. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
33. Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology*. 2015;54(5):868-75. doi: 10.1093/rheumatology/keu406
34. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, et al. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):511-8. doi: 10.1002/acr.21568
35. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-21 [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):218-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
36. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
37. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:821-4. doi: 10.1136/ard.2006.067835
38. Iudici M, Pantano I, Fasano S, et al. Health status and concomitant prescription of immunosuppressants are risk factors for hydroxychloroquine non-adherence in systemic lupus patients with prolonged inactive disease. *Lupus*. 2018;27(2):265-72. doi: 10.1177/0961203317717631
39. Mok CC, Penn HJ, Chan KL, et al. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1295-302. doi: 10.1002/acr.22837
40. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
41. Kim J-W, Kim YY, Lee H, et al. Risk of retinal toxicity in long-term users of hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1674-9. doi: 10.3899/jrheum.170158
42. Food and Drug Administration. Guidance for Industry-Systemic Lupus Erythematosus-Developing Medical Products for Treatment. Available from: http://google2.fda.gov/search?q=lupus+trials&client=FDAgov&ite=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&output=xml_no_dtd&getfields=* (accessed 10 March 2014).
43. Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1426-39. doi: 10.3899/jrheum.171459
44. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171
45. Chen H-L, Shen L-J, Hsu P-N, et al. Cumulative burden of Glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: findings from a 12-year longitudinal study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):83-89. doi: 10.3899/jrheum.160214
46. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1627-35. doi: 10.1002/acr.23199
47. Yee C-S, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):836-43. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
48. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066. eCollection 2015.
49. Ruiz-Arzuza I, Barbosa C, Ugarte A, et al. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):875-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.011
50. Thamer MAE, Hernan MA, Zhang YI, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828
51. Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, et al. Standardised Nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718-22. doi: 10.1136/ard.61.8.718
52. Ruiz-Arzuza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):582-91. doi: 10.1002/acr.23322
53. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):826-32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.017
54. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410
55. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibanez T, Calvo-Alen J, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1775-85. doi: 10.1002/acr.22035
56. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014; 23:225-35.
57. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):552-8. doi: 10.3899/jrheum.150779

58. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):69-78. doi: 10.3899/jrheum.100130
59. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1575-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210882
60. Knight JH, Howards PP, Spencer JB, et al. Characteristics related to early secondary amenorrhoea and pregnancy among women diagnosed with systemic lupus erythematosus: an analysis using the goal study. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000139. Collection 2016.
61. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):206-10. doi: 10.1002/art.37719
62. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief report: The Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-Müllerian hormone. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1267-71. doi: 10.1002/art.40079
63. Blumenfeld Z, Mischari O, Schultz N, et al. Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):346-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.008
64. Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):624-7. doi: 10.3109/09513590.2011.650752
65. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):138-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202099
66. Hsu CY, Lin MS, Su YJ, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):620-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew457
67. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002
68. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359
69. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613
70. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
71. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018; 86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004
72. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
73. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
74. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009
75. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013;22(14):1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295
76. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian multicentre registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):449-56.
77. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18(9):767-76. doi: 10.1177/0961203309106174
78. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(9):966-72. doi: 10.1177/0961203315578764
79. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2458-66. doi: 10.1002/art.27541
80. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(2):75-81. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4
81. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2157-60. doi: 10.1093/ndt/gfp002
82. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-9. doi: 10.2215/CJN.01070118
83. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):389-404. doi: 10.1111/jdv.14053
84. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:983-7.
85. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):37-48. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.053
86. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):407-10. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.044
87. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):54-64. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.037
88. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Leroux G, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):317-26. doi: 10.1007/s12016-015-8469-8
89. Chasset F, Arnaud L, Jachiet M, et al. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):107-14. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.045
90. Chasset F, Bouaziz J-D, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):188-96. doi: 10.1111/bjd.15312

91. Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. *Lupus*. 2009;18(8):735-9. doi: 10.1177/0961203308101714
92. Fruchter R, Kurtzman DJB, Patel M, et al. Characteristics and alternative treatment outcomes of antimalarial-refractory cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):937-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1160
93. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):717-21. e2. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.011
94. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, et al. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1321-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07826.x
95. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
96. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2015;67(6):1586-91. doi: 10.1002/art.39085
97. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, et al. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):342-350.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.059
98. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, et al. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):616-23. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10693.x
99. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for Attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384
100. The American College of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
101. Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Appenzeller S, et al. Validity of the Italian algorithm for the Attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a retrospective multicentre international diagnostic cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(5): e015546. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015546
102. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Beaart-van de Voorde LJJ, et al. Value of multidisciplinary reassessment in Attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from The Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1676-83. doi: 10.1093/rheumatology/kex019
103. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):358-67. doi: 10.1038/nrrheum.2010.62
104. Bortoluzzi A, Padovan M, Farina I, et al. Therapeutic strategies in severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: experience from a tertiary referral centre. *Reumatismo*. 2012;64(6):350-9. doi: 10.4081/reumatismo.2012.350
105. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83(2):142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570
106. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al. Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study. *Lupus*. 2016;25(6):627-36. doi: 10.1177/0961203315622821
107. Gupta N, Ganpati A, Mandal S, et al. Mycophenolate mofetil and deflazacort combination in neuropsychiatric lupus: a decade of experience from a tertiary care teaching hospital in southern India. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2273-9. doi: 10.1007/s10067-017-3775-6
108. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004
109. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1270-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu482. Epub 2015 Jan 30.
110. Jung J-H, Soh M-S, Ahn Y-H, et al. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: clinical manifestations, treatment, and prognosis in 230 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6): e2818. doi: 10.1097/MD.0000000000002818
111. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. 2018;93(3):424-9. doi: 10.1002/ajh.24999
112. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-82. doi: 10.1182/blood-2017-09-742353
113. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 2004; 240:286-92. doi: 10.1097/01.sla.0000133182.92780.9c
114. Artim-Esen B, Cene E, Sahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1304-10. doi: 10.3899/jrheum.130984
115. Duarte-Garcia A, Barr E, Magder LS, et al. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1): e000200. doi: 10.1136/lupus-2016-000200
116. Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(1):62-7. doi: 10.1097/MD.0b013e3181cb449c
117. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2121-31. doi: 10.1002/art.10461
118. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):734-43. doi: 10.2215/CJN.10601016
119. Walsh M, Solomons N, Lisk L, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva lupus management study. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):710-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.042
120. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus nephritis trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3934-40. doi: 10.1002/art.20666
121. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1886-95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
122. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the maintain nephritis trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2083-9. doi: 10.1136/ard.2010.131995
123. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):235-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036
124. Lee YH, Lee HS, Choi SJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus*. 2011;20(6):636-40. doi: 10.1177/0961203310389486

125. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):606-15. doi: 10.1007/s10165-009-0218-5
126. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26. doi: 10.7326/M14-1030
127. Szeto C-C, Kwan BC-H, Lai FM-M, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1678-81. doi: 10.1093/rheumatology/ken335
128. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):6-12.
129. Панафидина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. 2018;12(4):4-8 [Panafidina TA, Popkova TV. General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-4-8
130. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281-91. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.014
131. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988
132. Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the Post-Statins era? *N Engl J Med*. 2018;379(16):1572-4. doi: 10.1056/NEJMe1812000
133. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:237-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
134. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 132:1365-71. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
135. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8
136. Rua-Figueroa I, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):38-45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.010
137. Furer V, Rondaan C, Elkayam O, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug 14. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
138. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288
139. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Nov;22(11):1435-41. doi: 10.1177/2047487314546826
140. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2017 May;68(5):447-61. doi: 10.1177/0003319716652031
141. Gustafsson JT, Svenungsson E. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2014 Mar;47(2):67-76. doi: 10.3109/08916934.2013.856005
142. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Dynamic of changes in coronary artery calcification in early rheumatoid arthritis patients over 18 months. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1217-24. doi: 10.1007/s00296-018-4045-x
143. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy. *Rheumatol Int*. 2018 Feb;38(2):211-7. doi: 10.1007/s00296-017-3860-9
144. Fasano S, Pierro L, Pantano I, et al. Longterm hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1032-8. doi: 10.3899/jrheum.161351
145. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1623-30. doi: 10.1093/rheumatology/kew231
146. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
147. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):760-5. doi: 10.1136/ard.2010.136762
148. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):285-96. doi: 10.1002/art.30645
149. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
150. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006;84(10):49-54 [Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, et al. The importance of risk factors and C-reactive protein in the development of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;84(10):49-54 (In Russ.)].
151. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):10-4 [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factor in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-795
152. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3

Динамика показателей липидного профиля у больных ранним псориатическим артритом на фоне терапии адалимумабом

Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

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

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

Контакты:
Евгения Иннокентьевна Маркелова;
evgenia-i.m@yandex.ru

Contact:
Evgenia Markelova;
evgenia-i.m@yandex.ru

Поступила 26.06.19

Пациенты с псориатическим артритом (ПсА) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией. Значимый вклад в развитие ССЗ и их осложнений у больных ПсА вносят воспаление и традиционные факторы риска (ФР) ССЗ, в том числе дислипидемия. **Цель** — оценить динамику показателей липидного профиля у больных ранним ПсА (рПсА) на фоне терапии адалимумабом (АДА) в течение 3 мес наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 16 больных ранним ПсА (рПсА) — 11 женщин, 5 мужчин, медиана (Ме) возраста — 45,5 года, длительности заболевания — 7,7 мес. АДА вводился подкожно по 40 мг 1 раз в 2 нед в течение 3 мес. До и через 3 мес после начала терапии АДА у всех пациентов определяли индекс DAS, уровень С-реактивного белка (СРБ), традиционные ФР ССЗ, в том числе показатели липидного профиля: уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и коэффициент атерогенности (КА). По шкале SCORE оценивался 10-летний риск фатальных ССЗ.

Результаты и обсуждение. Нарушения липидного профиля, преимущественно связанные с повышением уровня ХС ЛПНП, выявлены у 11 (69%) пациентов; 10-летний суммарный риск фатальных ССЗ по шкале SCORE был низким у 10 (62,5%) и умеренным у 6 (37,5%) больных. Выявлена корреляция исходных значений индекса DAS с ТГ ($r=0,53$; $p<0,05$) и КА ($r=0,57$; $p<0,05$); уровня ЛПВП с DAS ($r=-0,68$; $p<0,05$), число болезненных ($r=-0,63$; $p<0,05$) и припухших суставов ($r=-0,65$; $p<0,05$).

Через 3 мес после начала терапии АДА у 15 (94%) больных достигнута ремиссия рПсА, у одного пациента (6%) — низкая активность заболевания. Обнаружено повышение медианы уровня ОХС с 4,9 [4,5; 5,9] до 5,5 [4,9; 6,3] ммоль/л ($p=0,01$) и ТГ с 0,8 [0,7; 1,4] до 1,1 [0,9; 1,4] ммоль/л ($p=0,03$). Не отмечено достоверной динамики уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА, их медианы в начале и в конце терапии составляли: 3,3 [2,8; 4,1] и 3,6 [3,3; 4,1] ммоль/л, 3,0 [1,2; 1,5] и 1,3 [1,2; 1,6] ммоль/л, 2,6 [2,3; 3,6] и 3,2 [2,4; 3,6] соответственно. Наблюдалась тенденция к нарастанию частоты нецелевых значений ОХС с 44 до 75%, ХС ЛПНП с 69 до 81%, ТГ с 12,5 до 19%, КА с 37,5 до 62,5% ($p>0,05$).

Заключение. Изменения показателей липидного профиля обнаружены у 69% больных рПсА и коррелировали с активностью заболевания. Снижение воспалительной активности на фоне терапии АДА сопровождалось увеличением уровня ОХС и ТГ.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; ингибитор фактора некроза опухоли α ; адалимумаб; дислипидемия.

Для ссылки: Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Динамика показателей липидного профиля у больных ранним псориатическим артритом на фоне терапии адалимумабом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):511–516.

TIME COURSE OF CHANGES IN LIPID PROFILE MEASURES IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS DURING ADALIMUMAB THERAPY Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

Patients with psoriatic arthritis (PsA) have a higher risk of cardiovascular disease (CVD) compared with the general population. Inflammation and traditional CVD risk factors (RFs), including dyslipidemia, make a significant contribution to the development of CVD and their complications in patients with PsA.

Objective: to assess the time course of changes in lipid profile measures in patients with early PsA (ePsA) during adalimumab (ADA) treatment for 3-months.

Subjects and methods. The investigation enrolled 16 patients (11 women, 5 men; median (Me) age, 45.5 years) with early PsA (ePsA) (disease duration, 7.7 months). ADA was administered subcutaneously at doses of 40 mg once every 2 weeks for 3 months. Before and 3 months after the start of ADA therapy, DAS, C-reactive protein levels, and traditional CVD RFs, including lipid profile measures (total cholesterol, TC, low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C, triglycerides, TG, high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C, and atherogenic coefficient, AC) were estimated. Ten-year risk for fatal CVD was assessed using the SCORE scale.

Results and discussion. Lipid profile disorders mainly associated with elevated LDL-C levels were revealed in 11 (69%) patients; according to the SCORE scale, the total 10-year risk for fatal CVD was low and moderate in 10 (62.5%) and 6 (37.5%) patients, respectively. A correlation was found between the baseline DAS and TG ($r=0.53$; $p<0.05$) and AC ($r=0.57$; $p<0.05$); between HDL levels and DAS ($r=-0.68$; $p<0.05$), and between the number of tender ($r=-0.63$; $p<0.05$) and swollen joints ($r=-0.65$; $p<0.05$).

Three months after starting ADA Median level of TC increased from 4.9 [4.5; 5.9] to 5.5 [4.9; 6.3] mmol/L ($p=0.01$) and TG — from 0.8 [0.7; 1.4] to 1.1 [0.9; 1.4] mmol/L ($p=0.03$). There were no significant changes in the level of LDL-C and HDL-C, and CA, their medians at the beginning and end of therapy were 3.3 [2.8; 4.1] and 3.6 [3.3; 4.1]; 3.0 [1.2; 1.5] and 1.3 [1.2; 1.6]; 2.6 [2.3; 3.6] and 3.2 [2.4; 3.6] mmol/L, respectively. There was a tendency to increase the frequency of non-target TC values from 44 to 75%, LDL-C from 69 to 81%, TG from 12.5 to 19%, and AC from 37.5 to 62.5% ($p>0.05$).

Conclusion. Lipid profile changes were found in 69% of patients with ePSA and correlated with disease activity. The lower inflammatory activity during ADA therapy was accompanied by elevated TC and TG levels.

Keywords: early psoriatic arthritis; tumor necrosis factor- α inhibitor; adalimumab; dyslipidemia.

For reference: Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, Loginova EYu. Time course of changes in lipid profile measures in patients with early psoriatic arthritis during adalimumab therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):511-516 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-511-516

Пациенты с псориатическим артритом (ПсА) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией [1, 2]. По данным М.Н. Favarato и соавт. [3], артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 55%, дислипидемия — у 32%, гипертриглицеридемия — у 29%, сахарный диабет — у 23% больных ПсА.

Дислипидемия — распространенный сердечно-сосудистый фактор риска (ФР) [4]. Ряд исследований указывает на прямую связь между концентрацией общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и риском инфаркта миокарда, инсульта, фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в общей популяции [4, 5]. В крупном мета-анализе продемонстрировано, что изменение уровня ОХС на 1 ммоль/л ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. У пациентов с ПсА и/или псориазом также выявляются атерогенные изменения липидного профиля, характеризующиеся повышением в сыворотке крови концентрации ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и снижением уровня ХС ЛПВП [7–10]. Кроме того, у этих пациентов отмечается нарушение функции ХС ЛПВП, что приводит к увеличению продукции окисленных липидных частиц и провоспалительным изменениям в стенке сосудов, предрасполагающим к развитию атеросклероза [11].

Дислипидемия, как показали крупные исследования, является независимым ФР развития ССЗ и их осложнений у больных ПсА [1]. На фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у пациентов с псориазом отмечалась положительная динамика уровня ХС ЛПВП, что предполагает наличие потенциальной связи между активностью заболевания и атерогенезом [12]. В настоящее время использование ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) рассматривается как эффективная терапия, направленная на достижение ремиссии ПсА [13, 14]. В метаанализах отмечено повышение уровня ОХС, ХС ЛПВП и отсутствие динамики концентрации ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности (КА) на фоне применения ингибиторов ФНО α [15, 16]. Однако роль данных изменений неоднозначна. Низкие значения ОХ, ХС ЛПНП, КА ассоциировались с увеличением сердечно-сосудистого риска, так как системное воспаление, с одной стороны, приводит к уменьшению концентрации липидов, с другой — способствует развитию ССЗ [17].

Таким образом, влияние ингибиторов ФНО α на показатели липидного профиля и риск развития ССЗ у больных ПсА является актуальной проблемой, требующей изучения.

Цель исследования — оценить динамику показателей липидного профиля у больных ранним ПсА (рПсА) на фоне терапии адалимумабом (АДА) в течение 3 мес наблюдения.

Материал и методы

На базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено открытое несравнительное исследование влияния ингибитора ФНО α АДА на активность заболевания и показатели липидного профиля у пациентов с рПсА в условиях обычной медицинской практики. Включено 16 больных рПсА (5 мужчин, 11 женщин). **Критерии включения:** возраст старше 18 лет, достоверный диагноз ПсА, соответствующий критериям CASPAR [18], длительность заболевания <12 мес, отсутствие опыта применения ингибитора ФНО α . **Критерии исключения:** наличие других воспалительных заболеваний суставов; недавно перенесенные генерализованные инфекции (исключая простудные заболевания) и сопутствующие воспалительные заболевания в стадии обострения; злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание; ранее проведенная терапия антилимфоцитарными препаратами или недавняя вакцинация живыми вакцинами; ранее проведенная терапия генно-инженерными биологическими препаратами; беременность и период лактации; неконтролируемая АГ; наличие в анамнезе или клинические проявления сердечно-сосудистой патологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Активность рПсА оценивалась по индексу DAS. Пороговые значения DAS для определения активности рПсА: высокая активность — DAS >3,7, умеренная — 3,7 ≥ DAS ≥ 2,4, низкая — DAS <2,4 [19]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе BNProSpec (Siemens, США).

АДА вводился подкожно по 40 мг 1 раз в 2 нед в течение 3 мес.

До и через 3 мес после начала терапии АДА у всех пациентов оценивались традиционные ФР развития ССЗ — АГ, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, сахарный диабет, дислипидемия [4]. АГ соответствовали значения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [4]. Дислипидемия расценивалась как повышение уровня ОХС ≥ 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП ≤ 1,2 ммоль/л у женщин и ≤ 1,0 ммоль/л у мужчин [4]. КА рассчитывался по формуле: КА = ОХС — ЛПВП/ЛПВП. Отклонением от нормы считались значения КА ≥ 3 [20]. Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² соответствовал избыточной массе тела, >30 кг/м² — ожирению [4]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при окружности талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [4]. По шкале SCORE оценивался 10-летний риск развития фатальных ССЗ [4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения двух зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты этого анализа представлены коэффициентом корреляции r и значением p . Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

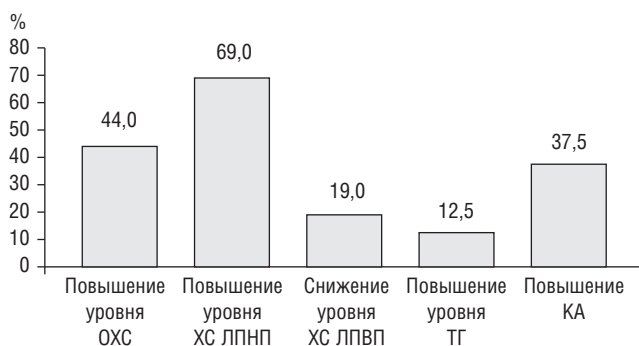
Результаты

Медиана возраста больных рПсА составила 45,5 [39,5; 51,0] года, длительности рПсА – 7,7 [4,5; 10] мес, длительности псориаза – 12 [8; 27] мес, числа болезненных суставов (ЧБС) – 14,5 [10; 17], числа припухших суставов (ЧПС) – 11 [8,5; 14], индекса DAS – 4,6 [2,9; 6,3]. У 13 (81%) больных была высокая активность, у 3 (19%) – умеренная активность ПсА по DAS.

Среди традиционных ФР ССЗ чаще выявлялись дислипидемия ($n=11$; 69%) и АО ($n=11$; 69%; табл. 1). Дислипидемия преимущественно была обусловлена повышением уровня ХС ЛПНП (см. рисунок).

Таблица 1 Распространенность традиционных ФР развития ССЗ, n (%)

Показатели	Больные ПсА ($n=16$)
Дислипидемия	11 (69)
АО	11 (69)
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	5 (31)
АГ	4 (25)
Повышение уровня глюкозы	0
Курение	1 (6)
Отягощенная наследственность по ССЗ	1 (6)



Частота нецелевых значений показателей липидного профиля у больных ПсА, %

Таблица 2 Показатели активности ПсА до и через 3 мес после начала терапии АДА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	До начала терапии	Через 3 мес терапии АДА	p
ЧБС	14,5 [10; 17]	1,5 [0; 3,5]	0,001
ЧПС	11 [8,5; 14]	1,0 [0; 2]	0,001
СРБ	27,2 [9,6; 33,7]	1,8 [0,75; 3,1]	0,001
DAS	4,6 [2,92; 6,29]	1,6 [1,2; 1,9]	0,001

Выявлена корреляция между значениями индекса DAS и показателями липидного профиля: ТГ ($r=0,53$; $p<0,05$), КА ($r=0,57$; $p<0,05$). Также выявлена обратная корреляция между сывороточной концентрацией ХС ЛПВП и DAS ($r=-0,68$; $p<0,05$), ЧБС ($r=-0,63$; $p<0,05$), ЧПС ($r=-0,65$; $p<0,05$).

По шкале SCORE 10-летний риск развития фатальных ССЗ был низким у 10 (62,5%) и умеренным у 6 (37,5%) пациентов.

К концу 3-го месяца лечения наблюдалось снижение показателей активности рПсА (табл. 2). У 15 (94%) больных удалось достичь ремиссии и у 1 (6%) – низкой активности заболевания.

Обнаружено повышение медианы уровня ОХС с 4,9 [4,5; 5,9] до 5,5 [4,9; 6,3] ммоль/л ($p=0,01$) и ТГ с 0,8 [0,7; 1,4] до 1,1 [0,9; 1,4] ммоль/л ($p=0,03$). Не отмечено достоверной динамики уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА. Их медианы в начале и в конце исследования составляли 3,3 [2,8; 4,1] и 3,6 [3,3; 4,1] ммоль/л, 1,3 [1,2; 1,5] и 1,3 [1,2; 1,6] ммоль/л, 2,6 [2,3; 3,6] и 3,2 [2,4; 3,6] соответственно.

Прослеживалась тенденция к нарастанию частоты нецелевых значений ОХС с 44 до 75%, ХС ЛПНП с 69 до 81%, ТГ с 12,5 до 19%, КА с 37,5 до 62,5% ($p>0,05$). Частота нецелевых значений ХС ЛПВП за время наблюдения не менялась и составляла 19%.

Обсуждение

По нашим данным, дислипидемия встречалась у 69% больных рПсА с умеренной или высокой активностью заболевания и была обусловлена преимущественно повышением сывороточного уровня ХС ЛПНП и снижением содержания ХС ЛПВП. В ряде исследований продемонстрировано наличие нарушений липидного профиля у пациентов с ПсА и/или псориазом, характеризующихся повышением концентрации ХС ЛПНП, ТГ и снижением уровня ХС ЛПВП [7–10, 21]. По-видимому, у пациентов с ПсА ускоренный атеросклероз играет ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [22]. Вклад в атерогенез у этих больных вносит и дислипидемия, являющаяся независимым ФР развития ССЗ [1]. В общей популяции, по данным наблюдательных исследований, низкая концентрация ХС ЛПВП связана с увеличением риска ИБС [23], в то время как высокая концентрация ХС ЛПВП – с его снижением [24]. Межпопуляционные и внутриспопуляционные эпидемиологические исследования выявили прямую корреляцию концентрации ХС ЛПНП с риском развития ССЗ и их осложнений [4, 25], в то же время снижение уровня ХС ЛПНП на фоне назначения статинов приводило к уменьшению числа случаев ССЗ [4, 25, 26]. По данным проспективных исследований и метаанализов, высокая концентрация ТГ также является независимым ФР ССЗ [25, 27].

В группе больных рПсА, включенных в наше исследование, выявлена статистически значимая связь между показателем активности заболевания и атерогенными изменениями липидного профиля: прямая корреляция значений DAS с уровнем ТГ и КА, обратная – с уровнем ХС ЛПВП. Существует предположение, что высокий сердечно-сосудистый риск, как и дислипидемия, у пациентов с тяжелым Пс и/или ПсА связан с длительностью и тяжестью воспалительных изменений [9]. F. Oliviero и соавт.

[28] обнаружили снижение уровня ОХС и аполипопротеина А-I (АпоА-I) в сыворотке крови и повышение содержания этих факторов в синовиальной мембране у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [28]. Авторы предположили, что ХС ЛПВП может накапливаться в воспаленных суставах и ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, секвестрация АпоА-I в воспаленные суставы может привести к снижению сыровоточного уровня ХС ЛПВП и способствовать увеличению риска ССЗ у пациентов с РА и ПсА [28]. Е. Myasoedova и соавт. [17] описали связь между снижением уровня сыровоточных липидов и повышенным риском ССЗ у пациентов с активным РА. Этот феномен получил название «липидный парадокс», поскольку низкий уровень ОХС и ХС ЛПНП ассоциировался с увеличением сердечно-сосудистого риска [17]. Воспаление не только меняет уровень сыровоточных липидов, но и приводит к проатерогенным изменениям в липидном профиле — образованию окисленных форм ЛПНП, выработке аутоантител к ЛПВП и АпоА-I [29].

В нашем исследовании риск развития фатальных ССЗ по шкале SCORE был низким в 62% случаев, даже у пациентов с нецелевыми показателями ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КА и ТГ. Известно, что алгоритмы определения риска ССЗ занижают его у больных ПсА и реальный риск превышает прогнозируемый [30]. Адаптация этих алгоритмов по рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) не привела к повышению точности прогноза у пациентов с ПсА [31]. Возможно, это обусловлено недооценкой вклада воспаления, способствующего активации эндотелиальных клеток, повышению экспрессии молекул адгезии, продукции ряда цитокинов [32]. Кроме того, хроническое воспаление потенцирует развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции [33].

Так как влияние ингибиторов ФНО α не ограничивается противовоспалительным эффектом, а приводит и к качественным изменениям в структуре и функции ХС, можно предположить, что эти препараты способны не только контролировать клинические проявления системных заболеваний, но и снижать ССЗ и смертность у данной категории больных [34–36]. N. Ronda и соавт. [37] показали, что АДА снижает захват ХС макрофагами и предотвращает их превращение в пенные клетки, таким образом уменьшая риск развития атеросклероза. Использование ингибиторов ФНО α у пациентов с ПС или ПсА приводило к уменьшению числа случаев инфаркта миокарда на 55% по сравнению с пациентами, получавшими фототерапию или БПВП [38]. В другом исследовании, после назначения ингибиторов ФНО α , у пациентов с псориазом отмечено значимое снижение риска развития инфаркта миокарда по сравнению с группой больных, получавших метотрексат [39]. Кроме того, использование ингибиторов ФНО α было связано с 11% снижением числа ССЗ за каждые 6 мес лечения [39].

Ингибиторы ФНО α позволяют эффективно контролировать активность ПсА [13, 14]. По нашим данным, ремиссия заболевания через 3 мес после начала терапии АДА была достигнута в 94% случаев, низкая активность — в 6%. При оценке показателей липидного профиля обнаружено повышение уровней ОХС и ТГ, не отмечено достоверной динамики уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА

по сравнению с исходными показателями. Прослеживалась тенденция к нарастанию числа нецелевых значений ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, КА, что согласуется с результатами других работ [15, 16]. J.H. Hoffmann и соавт. [40] наблюдали увеличение уровня ТГ на 9% у пациентов с ПсА на фоне терапии ингибиторами ФНО α (АДА, этанерцептом) и антагонистом интерлейкина 12/23 устекинумабом [40]. Напротив, K.F. Hjulert и соавт. [41] не отметили динамики уровня липидов у пациентов с псориазом, получавших один из ингибиторов ФНО α (АДА, этанерцепт или инфликсимаб) в течение 13 мес. Однако у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , обнаружено прогрессирование атеросклероза коронарных артерий по данным компьютерной ангиографии с контрастом, в то время как у пациентов в группе, получавшей эти препараты, не выявлено прогрессирования атеросклероза. R. Bissonnette и соавт. [42] не отметили достоверной динамики параметров липидного профиля у пациентов с псориазом после 15 нед лечения АДА, однако сообщили об уменьшении воспалительных изменений аорты по данным позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой. В ряде исследований продемонстрировано уменьшение толщины комплекса интима—медиа по результатам ультразвукового исследования сосудов у пациентов с ПсА и ПС при назначении ингибиторов ФНО α , которое может быть связано со снижением воспаления в сосудистой стенке [43, 44]. Аналогичные данные получены в нашей группе больных рПсА и были ранее опубликованы — показано достоверное уменьшение толщины комплекса интима—медиа через 3 мес терапии АДА. [45]. Таким образом, снижение активности системного воспаления при использовании ингибиторов ФНО α имеет положительное кардиопротективное действие. В то же время процессы, связывающие хроническое воспаление с изменениями липидного обмена, при ПсА еще не изучены. Не ясно, является ли хроническое воспаление причиной или следствием нарушений липидного обмена. Продолжается изучение потенциальных механизмов, которые могут лежать в основе ассоциации между ПсА и ССЗ, включая воспаление, секрецию адипокинов, инсулинорезистентность, структуру и функцию липопротеинов, ангиогенез, окислительный стресс [10, 29, 32, 33].

По нашим данным, у больных рПсА с умеренной или высокой активностью заболевания почти в 2/3 случаев выявлены нарушения липидного профиля, что соответствует ранее проведенным исследованиям [7–10, 21]. Поскольку системное воспаление в настоящее время считается основной причиной повышения риска ССЗ при ПсА и псориазе, терапия ингибиторами ФНО α , по-видимому, может не только способствовать достижению ремиссии системного заболевания, но и снижать сердечно-сосудистый риск. Выявленное нами парадоксальное увеличение уровня ОХС и ТГ на фоне снижения активности заболевания согласуется с результатами других исследований [17, 46] и требует дальнейшего изучения. Своевременное выявление больных ПсА с высоким риском ССЗ особенно важно для реализации профилактических стратегий, таких как изменение образа жизни и раннее назначение статинов. В то же время подавление системного воспаления при использовании ингибиторов ФНО α может улучшить сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ПсА.

В заключение следует отметить, что нарушения липидного обмена характерны для больных ПсА и псориазом. Однако причинно-следственные связи между воспалением и нарушениями липидного обмена у больных ПсА еще не ясны. Применение ингибиторов ФНО α для подавления системного воспаления оказывает положительный кардиопротективный эффект, и в то же время имеют место противоречивые данные о динамике показателей липидного профиля, что требует проведения крупных проспективных исследований и дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):97-105. doi: 10.1007/s00296-016-3487-2
2. Eder L, Wu Y, Chandran V, et al. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1680-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207980
3. Favarato MH, Mease P, Goncalves CR, et al. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):182-7. PMID: 24480317
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.016
5. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. *Circulation.* 2016;133:256-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011646
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
7. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:78454. doi: 10.1155/2007/78454
8. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:416-22. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283031c99
9. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their sub-fractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:904-9. doi: 10.1136/ard.59.11.904
10. Pietrzak A, Chabros P, Grywalska E, et al. Serum lipid metabolism in psoriasis and psoriatic arthritis – an update. *Arch Med Sci.* 2019;15(2):369-75. doi: 10.5114/aoms.2018.74021
11. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):218-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.068
12. Holzer M, Wolf P, Inzinger M, et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):635-42. doi: 10.1038/jid.2013.359
13. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
14. Kohm M, Burkhardt H, Behrens F. Anti-TNF α -therapy as an evidence-based treatment option for different clinical manifestations of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S109-14. PMID: 26472504
15. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):393-400. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
16. Daïen CI, Duny Y, Barnette T, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):862-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
17. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
18. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069-70. PMID: 18843760
19. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
20. Климов АН. Причины и условия развития атеросклероза. Превентивная кардиология. Москва: Медицина; 1977 [Klimov AN. *Prichiny i usloviya razvitiya ateroskleroza. Preventivnaya kardiologiya* [The reasons and conditions of development atherosclerosis. Preventive cardiology]. Moscow: Medicine; 1977 (In Russ.)].
21. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):486-95. doi: 10.1111/bjd.12101
22. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):773-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.022
23. Ostocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res.* 2012;51:314-24. doi: 10.1016/j.plipres.2012.03.003
24. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619
25. Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
26. Banach M, Serban C, Aronow WS, et al. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:947-61. doi: 10.1007/s11255-014-0657-6

Прозрачность исследования

Исследование не имело 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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

27. Nikolic D, Castellino G, Banach M, et al. PPAR agonists, atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2017;23(6):894-902. doi: 10.2174/1381612822666161006151134
28. Oliviero F, Sfriso P, Baldo G, et al. Apolipoprotein A-I and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:79-83. PMID: 19327233
29. Batuca J, Lamy M, Neves M, et al. Anti-apolipoprotein A-I (ApoA-I) antibodies have different target epitopes in different clinical conditions. *Atherosclerosis.* 2017;263:216-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.705
30. Ernste FC, Sanchez-Menendez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):1015-21. doi: 10.1002/acr.22536
31. Navarini L, Margiotta DPE, Costa L, et al. Performance and calibration of the algorithm ASSIGN in predicting cardiovascular disease in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):971-6. doi: 10.1007/s10067-019-04442-3
32. Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):287-93. doi: 10.1002/art.22530
33. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis [review]. *Circulation.* 2003;108:2957-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
34. Peters MJ, van Sijl AM, Voskuyl AE, et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2012;18:1502-11. PMID: 22364134
35. Chighizola C, Schioppo T, Ingegnoli F, et al. Potential effect of anti-inflammatory treatment on reducing the cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:639-46. PMID: 22272912
36. Toms T, Symmons D, Kitas G. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(3):301-26. PMID: 19758115
37. Ronda N, Greco D, Adorni MP, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheum.* 2015;67(5):1155-64. doi: 10.1002/art.39039
38. Wu JJ, Poon KY, Channul JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1244-50. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2502
39. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):81-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.042
40. Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH, Hadaschik EN. Routine laboratory parameter dynamics and laboratory adverse events in psoriasis patients on long-term treatment with Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):705-10. doi: 10.2340/00015555-2644
41. Hjulter KF, Bottcher M, Vestergaard C, et al. Association between changes in coronary artery disease progression and treatment with biologic agents for severe psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1114-21. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1984
42. Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, et al. Effects of the tumor necrosis factor- α antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):83-90. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.975730
43. Jokai H, Szakonyi J, Kontar O, et al. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):523-9. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.019
44. Tam LS, Kitas GD, Gonzalez-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1108-19. doi: 10.1093/rheumatology/ket454
45. Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Динамика показателей толщины комплекса интима-медиа, жесткости сосудистой стенки, суточного мониторингирования артериального давления у больных ранним псориатическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):711-5 [Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, Loginova EYu. Dynamics of indicators of the thickness of the intima-media complex, stiffness of the vascular wall, daily monitoring of blood pressure in patients with early psoriatic arthritis as a result of therapy with an inhibitor of tumor necrosis factor- α . *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):711-5 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-711-715
46. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170

Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6

Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Мартынова А.В., Черкасова М.В., Новикова Д.С.

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

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

Контакты:

Елена Владимировна Герасимова;
gerasimovaev@list.ru

Contact:

Elena Gerasimova;
gerasimovaev@list.ru

Поступила 03.06.19

Цель исследования — изучить влияние терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) на динамику уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в течение 12-месячного периода наблюдения.

Материал и методы. Обследован 31 пациент с РА (26 женщин и 5 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 54 [45; 61] года; продолжительности болезни — 110 [62; 168] мес; DAS28 — 6,2 [5,1; 7,1]; SDAI — 35,0 [23,9; 51,0], CDAI — 30,0 [21,0; 42,0], все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 84% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Внесуставные проявления выявлялись у 54% больных. В исследование не включались пациенты с РА, имеющие хроническую сердечную недостаточность. У больных РА обнаружена высокая частота традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальная гипертензия — у 75%, дислипидемия — у 61%, курение — у 17%, избыточная масса тела — у 61%, отягощенная наследственность по ССЗ — у 36%, гиподинамия — у 68% больных. Ишемическую болезнь сердца диагностировали у 11% пациентов. В 45% случаев отмечена неэффективность трех и более БПВП, в 55% — непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. Пациенты получали ТЦЗ по 8 мг/кг каждые 4 нед: 39% — в виде монотерапии, 61% — в комбинации с метотрексатом (МТ), медиана дозы 20 [18; 25] мг/нед. Оценка уровня NT-proBNP проведена у всех пациентов с РА до начала терапии и после 12 мес лечения ТЦЗ.

Результаты и обсуждение. Через 12 мес после назначения ТЦЗ у 54% пациентов отмечалась ремиссия заболевания (DAS28 < 2,6), у 46% — низкая активность (2,6 ≤ DAS28 < 3,2), выявлено снижение медианы DAS28 с 6,2 [5,1; 7,1] до 2,7 [1,5; 3,3] ($p < 0,01$), СОЭ с 38 [24; 54] до 8 [4; 16] мм/ч ($p < 0,01$), уровня СРБ с 27 [10; 49] до 0,5 [0,2; 0,7] мг/л ($p < 0,01$) и NT-proBNP с 75,8 [43,0; 100,7] до 37,8 [25,1; 78,5] пг/мл ($p = 0,01$), хотя частота обнаружения его повышенных значений (≥ 100 пг/мл) не изменилась (13%). Обнаружена корреляция Δ NT-proBNP с Δ СОЭ ($r = 0,43$; $p < 0,05$) и с Δ СРБ ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Связи между Δ NT-proBNP, индексами активности РА, РФ и АЦЦП крови не было. Уровень NT-proBNP у больных, получающих монотерапию ТЦЗ и комбинацию ТЦЗ+МТ, существенно не различался.

Заключение. После 12 мес лечения на фоне подавления активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP как при монотерапии ТЦЗ, так и при использовании комбинации ТЦЗ с МТ. Снижение концентрации NT-proBNP ассоциировалось с уменьшением острофазовых показателей (уровня СРБ и СОЭ). Контроль активности РА приводит к снижению повреждающего действия воспаления на миокард.

Ключевые слова: NT-proBNP; ревматоидный артрит; хроническая сердечная недостаточность; тоцилизумаб.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ и др. Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):517–522.

TIME COURSE OF CHANGES IN THE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PROBNP) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING THERAPY WITH AN INTERLEUKIN-6 RECEPTOR INHIBITOR Gerasimova E.V., Popkova T.V., Martynova A.V., Cherkasova M.V., Novikova D.S.

Objective: to investigate the impact of therapy with the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) on the time course of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) during a 12-month follow-up period.

Subjects and methods. 31 RA patients (26 women and 5 men) with an inadequate response and/or intolerance to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were included. Their median age was 54 [45; 61] years; the disease duration — 110 [62; 168] months; DAS28 — 6.2 [5.1; 7.1]; SDAI — 35.0 [23.9; 51.0], and CDAI — 30.0 [21.0; 42.0]. All the patients were seropositive for rheumatoid factor (RF), 84% — for anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. Extra-articular manifestations were found in 54% of patients. Patients with chronic heart failure were not included. The RA patients were found to have a high frequency of traditional risk factors for cardiovascular diseases (CVD): hypertension (75%), dyslipidemia (61%), smoking (17%), overweight (61%), a family history of CVD (36%),

and hypodynamia (68%). Coronary heart disease was diagnosed in 11% of patients. The inefficacy of three or more NSAIDs was noted in 45% of cases; intolerance to previous therapy with NSAIDs was observed in 55%. The patients received TCZ at a dose of 8 mg/kg every 4 weeks: 39% received TCZ alone; 61% – in combination with methotrexate (MTX), the MTX median dose was 20 [18; 25] mg/week. The level of NT-proBNP was measured before and 12 months after TCZ therapy.

Results and discussion. After 12 months of treatment with TCZ 54% of patients had disease remission (DAS28 <2.6), 46% – low disease activity (DAS28 <3.2). Median DAS28 value decreased from 6.2 [5.1; 7.1] to 2.7 [1.5; 3.3] ($p < 0.01$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) – from 38 [24; 54] to 8 [4; 16] mm/h ($p < 0.01$), C-reactive protein (CRP) – from 27 [10; 49] to 0.5 [0.2; 0.7] mg/L ($p < 0.01$) and NT-proBNP – from 75.8 [43.0; 100.7] to 37.8 [25.1; 78.5] pg/l ($p = 0.01$), although the frequency of its increased values (≥ 100 pg/ml) remained unchanged (13%). There was a correlation of Δ NT-proBNP with Δ ESR ($r = 0.43$; $p < 0.05$) and with Δ CRP ($r = 0.46$; $p < 0.05$). No association was found between Δ NT-proBNP, RA activity measures, RF, and anti-CCP. The level of NT-proBNP in patients treated with TCZ alone and in combination with MTX did not differ considerably.

Conclusion. After 12 months of treatment to suppress RA activity, there was a decrease in NT-proBNP levels when TCZ was used alone and in combination with MTX. The lower concentration of NT-proBNP was associated with a reduction in acute phase measures (CRP and ESR). Control of RA activity results in the reduced damaging effect of inflammation on the myocardium.

Keywords: NT-proBNP; rheumatoid arthritis; chronic heart failure; tocilizumab.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, et al. Time course of changes in the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with rheumatoid arthritis during therapy with an interleukin-6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):517–522 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-517-522

N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP) – это аминокислотный пептид, который секретируется в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов [1]. Образование и секреция NT-proBNP регулируются степенью механического растяжения кардиомиоцитов, «миоцитарным стрессом» вследствие повышения давления или объема в полостях сердца и увеличивается при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Существуют и иные факторы, влияющие на концентрацию NT-proBNP в крови, независимо от наличия ХСН. Дополнительно стимулируют секрецию пептида ишемия миокарда и чрезмерная нейrogормональная активация. Экспрессия генов натрийуретических пептидов может увеличиваться под влиянием норэпинефрина, эндотелина-1, провоспалительных цитокинов [3–5].

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) повышение содержания NT-proBNP связано с активностью заболевания и воспалительными маркерами [5–7]. Уровень NT-proBNP коррелирует с концентрацией интерлейкина 6 (ИЛ6), играющего важную роль в патогенезе РА [4]. ИЛ6 участвует в регуляции нейроэндокринной системы, сосудистого эндотелия, метаболизма глюкозы и липидов и др. [8]. Повышение уровня ИЛ6 ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений [9]. Известно, что снижение воспалительной активности при РА приводит к уменьшению сердечно-сосудистого риска [10, 11]. Поэтому перспективным методом профилактики серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является ингибирование ИЛ6.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые, связываясь с рецепторами ИЛ6, ингибируют ИЛ6-зависимый каскад воспалительных реакций. ТЦЗ является эффективным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), оказывающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений при РА. В ряде работ на фоне терапии ТЦЗ отмечено снижение уровня NT-proBNP [5, 12]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения гипотезы о том, что терапия ингибитором рецепторов ИЛ6 может улучшать профиль биомаркеров сердца.

Цель исследования – изучить влияние терапии ТЦЗ на динамику уровня NT-proBNP у пациентов с РА в течение 12-месячного периода наблюдения в сопоставлении с маркерами воспаления и традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

В исследование включен 31 пациент (26 женщин и 5 мужчин) с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). ХСН, определяемая согласно рекомендациям Российского кардиологического общества 2018 г. [13], являлась критерием исключения из исследования. Большинство (84%) больных были женского пола, медиана возраста составила 54 [45; 61] года, длительности РА – 110 [62; 168] мес. Развернутая стадия РА зафиксирована у 12 (37%), поздняя – у 19 (63%) больных. Больные имели высокую активность заболевания: медиана DAS28 – 6,2 [5,1; 7,1]; SDAI – 35,2 [24,0; 51,0], CDAI – 30,1 [21,1; 42,0]; индекса HAQ – 1,9 [1,5; 2,2]. Внесуставные проявления были у 52% больных: ревматоидные узелки – у 35%, невропатия – у 6%, экссудативный перикардит – у 8%, синдром Шегрена – у 2%. Все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 84% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

На момент включения в исследование 48% больных получали метотрексат (МТ; медиана дозы 20,3 [19; 27] мг/нед), 10% – лефлуномид (ЛЕФ; 20 мг/сут), 6% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 42% – глюкокортикоиды (ГК; медиана дозы 5,8 [4; 11] мг/сут), 77% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У 45% пациентов отмечена неэффективность трех и более БПВП, у 55% – непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. Общая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 1.

Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ). У больных РА обнаружена высокая частота ТФР: артериальная гипертензия (АГ) – у 75%, дислипидемия – у 61%, куре-

ние — у 17%, избыточная масса тела — у 61%, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) — у 36%, гиподинамия — у 68% больных. У 4 (13%) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца.

Контрольная группа состояла из 20 здоровых добровольцев (18 женщин и 2 мужчин; медиана возраста 53 [47; 56] года). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Оценка уровня NT-proBNP проведена у всех пациентов с РА до начала лечения и после 12 мес терапии ТЦЗ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лиллиефорса.

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с РА

Показатель	Пациенты (n=31)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [45; 61]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	26 (84) / 5 (16)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	110 [62; 168]
Стадия, n (%):	
развернутая	12 (37)
поздняя	19 (63)
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,1; 7,1]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,2 [24,0; 51,0]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,1 [21,1; 42,0]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,5; 2,2]
Внесуставные проявления, n (%)	16 (52)
РФ+, %	100
АЦЦП+, %	84
Проводимая терапия, n (%):	
МТ	15 (48)
ЛЕФ	3 (10)
сульфасалазин	2 (6)
ГК	13 (42)
НПВП	24 (77)
Неэффективность трех и более БПВП, n (%)	14 (45)
Непереносимость БПВП, n (%):	17 (55)
МТ	7 (23)
МТ+ЛЕФ	4 (13)
МТ+ЛЕФ+сульфасалазин	6 (19)

Таблица 2 Динамика основных клинико-лабораторных параметров на фоне лечения

Показатель	До терапии	Через 12 мес	p
DAS28	6,2 [5,1; 7,1]	2,7 [1,5; 3,3]	<0,01
SDAI	35,2 [24,0; 51,0]	5,2 [3,4; 6,0]	<0,01
CDAI	30,1 [21,1; 42,0]	3,0 [2,5; 5,0]	<0,01
HAQ	1,9 [1,5; 2,2]	1,1 [0,9; 1,5]	0,01
СОЭ, мм/ч	38 [24; 54]	8 [4; 16]	<0,01
СРБ, мг/л	27 [10; 49]	0,5 [0,2; 0,7]	<0,01
РФ	130 [30; 564]	38 [23; 332]	нд
АЦЦП	284 [34; 300]	112 [32; 300]	нд
NT-proBNP	75,8 [43,0; 100,7]	37,8 [25,1; 78,5]	0,01

Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического Z-критерия. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с РА при включении в исследование медиана концентрации NT-proBNP составила 75,8 [43,0; 100,7] пг/мл и была выше, чем в группе здорового контроля (55,3 [36,6; 67,3] пг/мл; $p < 0,05$). У 4 (13%) больных уровень NT-proBNP превысил 100 пг/мл. У больных РА при включении в исследование наблюдались корреляционные связи концентрации NT-proBNP с возрастом ($r = 0,41$; $p < 0,05$), уровнем АЦЦП ($r = 0,40$; $p < 0,05$) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) ($r = 0,59$; $p < 0,05$). Связи концентрации NT-proBNP с активностью РА (DAS28, CDAI, SDAI), маркерами воспаления (С-реактивным белком — СРБ, СОЭ), ТФР и проводимой терапией не установлено.

После 12 мес терапии ТЦЗ у 54% пациентов отмечена ремиссия заболевания (DAS28 $\leq 2,6$), у 46% — низкая активность (DAS28 — 3,2–2,6); снизилась медиана DAS28 с 6,2 [5,1; 7,1] до 2,7 [1,5; 3,3] ($p < 0,001$), SDAI с 35,2 [24,0; 51,0] до 5,2 [3,4; 6,0] ($p < 0,01$), CDAI с 30,1 [21,1; 42,0] до 3,0 [2,5; 5,0] ($p < 0,01$); HAQ с 1,9 [1,5; 2,2] до 1,1 [0,9; 1,5] ($p = 0,01$); СОЭ с 38 [24; 54] до 8 [4; 16] мм/ч ($p < 0,001$), СРБ с 27 [10; 49] до 0,5 [0,2; 0,7] мг/л ($p < 0,001$) и NT-proBNP с 75,8 [43,0; 100,7] до 37,8 [25,1; 78,5] пг/мл ($p = 0,01$) (табл. 2), хотя частота обнаружения его повышенных значений (≥ 100 пг/мл) не изменилась (13%). Концентрация NT-proBNP у пациентов с РА в конце исследования (37,8 [25,1; 78,5] пг/мл) была сопоставима с соответствующим показателем в группе здорового контроля (55,3 [36,6; 67,3] пг/мл, $p > 0,05$).

На фоне применения ТЦЗ обнаружены прямые корреляции изменений NT-proBNP, СРБ (Δ NT-proBNP и Δ СРБ; $r = 0,46$; $p < 0,05$) и СОЭ (Δ NT-proBNP и Δ СОЭ; $r = 0,43$; $p < 0,05$; см. рисунок). Связи между изменениями NT-proBNP, индексов активности РА, концентрации РФ и АЦЦП не выявлено. Уровень NT-proBNP у больных, получавших монотерапию ТЦЗ и комбинацию ТЦЗ+МТ, существенно не различался.

Обсуждение

У больных РА при включении в исследование уровень NT-proBNP в крови оказался выше, чем в группе контроля. Большинство работ свидетельствуют о более высоком содержании данного пептида у больных РА по сравнению со здоровыми донорами [6, 7, 12, 14–18]. Имеются единичные сообщения об отсутствии различий концентрации NT-proBNP у больных воспалительными артритам и здорового контроля [19, 20].

Более высокий уровень NT-proBNP по сравнению со здоровым контролем продемонстрирован у пациентов с РА, не имеющих ССЗ и ТФР [12, 21]. Выявленная в исследовании D. Armstrong и соавт. [21] зависимость концентрации NT-proBNP от степени активности РА повышает вероятность негативного воздействия воспа-

лительных цитокинов на миокард. По данным других авторов, даже при низкой активности заболевания уровень NT-proBNP остается более высоким, чем у здоровых лиц [22].

Выявленная нами взаимосвязь концентрации NT-proBNP с возрастом согласуется с результатами других исследований пептида у больных РА [5, 14, 15, 23] и в общей популяции [24, 25]. В работе Н. Mirjafari и соавт. [23] у больных РА обнаружены ассоциации уровня NT-proBNP с возрастом, женским полом, индексом НАQ, концентрацией СРБ, курением, АГ, предшествующими ССЗ.

Результаты нашей работы свидетельствуют о связи концентрации NT-proBNP с уровнем АЦЦП и АМЦВ у больных с высокой активностью РА до начала терапии ТЦЗ. В исследовании I. Yokoe и соавт. [12] у больных РА с высоким содержанием АЦЦП уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с низкой концентрацией АЦЦП. В экспериментальной работе J. Giles и соавт. [26] у больных РА было обнаружено присутствие цитруллинированных белков в структуре интерстиция миокарда. Это позволяет предположить, что специфические для РА аутоиммунные реакции могут способствовать развитию дисфункции миокарда и ХСН.

Концентрация NT-proBNP крови тесно связана с уровнем провоспалительного цитокина ИЛ6, играющего важную роль в патогенезе РА [3, 4]. В экспериментальных исследованиях показано, что ИЛ6 стимулирует выработку мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide – BNP) в клетках сердца *ex vivo* [27, 28]. Если подобный процесс происходит *in vivo*, то повышенный уровень ИЛ6 при РА может стимулировать выработку в миокарде NT-proBNP [29].

Усиление синтеза NT-proBNP и высвобождение BNP под влиянием воспалительных цитокинов могут указывать на связь между сердечной эндокринной активностью, ремоделированием и воспалительными процессами в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [6, 7, 27], причем даже небольшие изменения концентрации нейrogормонов и цитокинов приводят к колебаниям уровня BNP в крови [30, 31]. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующий в крови NT-proBNP не только является маркером дисфункции миокарда, но и может рассматриваться как показатель активации нейроэндокринной системы.

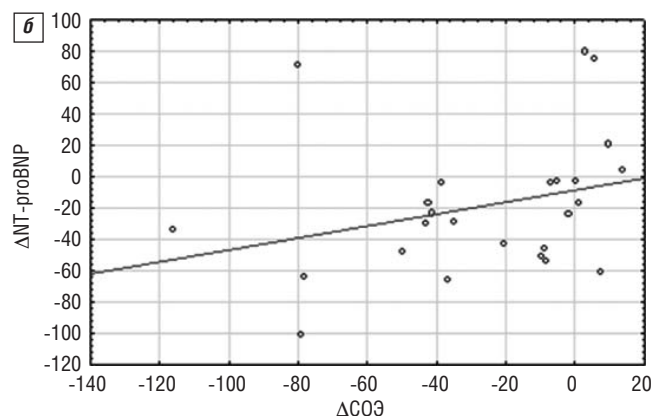
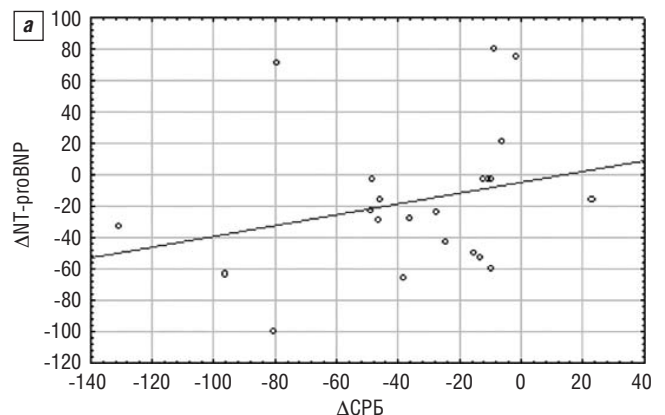
С другой стороны, потенциальная роль ИЛ6 в ангиогенезе и ремоделировании сосудов связана с его влиянием на эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП, endothelial progenitor cells). Так, у пациентов с РА и больных ССЗ высокие уровни ИЛ6 ассоциируются с низким количеством ЭКП в сыворотке крови [32]. Низкий уровень циркулирующих ЭКП может отражать недостаточность репарации эндотелия и является независимым фактором риска ССЗ [33]. При РА ЭКП способствуют прогрессированию заболевания, поддерживая воспалительный процесс за счет образования новых кровеносных сосудов, обеспечивающих приток иммунных клеток, а снижение количества и функциональной активности ЭКП в периферической крови ведет к ослаблению компенсаторного ангиогенеза в ответ на ишемию [34]. В ряде исследований продемонстрирована ассоциация низкого уровня ЭКП с повышением концентрации NT-proBNP в сыворотке крови [35, 36].

Таким образом, лечение ТЦЗ может напрямую блокировать провоспалительное действие ИЛ6 на миокард, подавляя активацию выработки NT-proBNP миокардом и эндотелиальными клетками сосудов посредством снижения нейrogормональной активации, повышения числа и функциональной активности ЭКП.

В нашем исследовании после 12 мес лечения на фоне уменьшения активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP как при монотерапии ТЦЗ, так и при использовании комбинации ТЦЗ с МТ.

В исследовании I. Yokoe и соавт. [12] у больных РА, не имеющих ССЗ, через 24 нед после начала терапии ТЦЗ уровень NT-proBNP снизился на 63% (с 109,0 до 39,8 пг/мл, $p < 0,0001$). В работе показана корреляция процентных изменений NT-proBNP с SDAI ($r=0,46$; $p=0,003$), а также наблюдались близкие к значимым ассоциации с процентным изменением DAS28 ($r=0,23$; $p=0,05$) и уровня СРБ ($r=0,24$; $p=0,06$). Зависимости изменений уровня NT-proBNP от возраста и ТФР не наблюдалось. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что процентное изменение уровня NT-proBNP в значительной степени связано с процентным изменением SDAI ($\beta=0,356$; $p=0,014$) даже с коррекцией на возраст, продолжительность РА, РФ и АЦЦП.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании TOWARD по изучению эффективности и безопасности применения ТЦЗ у больных РА [5] в среднем через 24 нед после начала наблюдения отмечено снижение уровня NT-proBNP и тропонина Т как у больных, получающих монотерапию ТЦЗ, так и при проведении стандартной



Связь изменений уровня NT-proBNP с уровнем СРБ (а) и СО₂ (б) у больных РА на фоне терапии ТЦЗ

терапии БПВП. Через 24 нед после назначения ТЦЗ выявлена слабая корреляционная связь изменений NT-proBNP и СРБ ($r=0,13$; $p=0,013$). Уменьшение содержания биомаркеров сердечной недостаточности в обеих группах согласуется с предположением о снижении риска ССЗ при эффективной терапии РА, независимо от терапевтического подхода [5, 10].

В исследовании Н. Kobayashi и соавт. [37] у больных РА на фоне лечения ингибитором рецепторов ИЛ6 выявлено снижение массы и увеличение фракции выброса левого желудочка. Ученые предположили, что блокада ИЛ6 уменьшает массу и последующую перегрузку левого желудочка, что приводит к снижению уровня NT-proBNP. Такие наблюдения поддерживают концепцию потенциально протективного влияния блокады ИЛ6 на функцию левого желудочка у пациентов с РА без ХСН.

Выявленное в нашей и в других работах [5, 12] снижение уровня NT-proBNP на фоне терапии ингибитором рецепторов ИЛ6 может свидетельствовать в пользу стимулирующего влияния ИЛ6 на выработку NT-proBNP у больных РА. Кроме того, ассоциация изменений концентрации NT-proBNP с динамикой острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) позволяет рассматривать повышение уровня NT-proBNP как признак активности РА.

В ряде исследований у больных РА, получающих БПВП и ГИБП, также была обнаружена связь между биомаркерами сердечной недостаточности (NT-proBNP, тропонина Т) и СРБ [6, 15] и продемонстрировано снижение концентрации NT-proBNP у пациентов на фоне противоревматической терапии, особенно значимое в случае применения комбинированной терапии метотрексатом + ГИБП и при достижении ремиссии заболевания [38–40].

Проведение эффективной противоревматической терапии за счет снижения активности воспалительного

процесса приводит к уменьшению уровня NT-proBNP и снижению риска развития ССЗ. Изучение влияния различных препаратов на концентрацию NT-proBNP позволит отработать схемы лечения с использованием различных классов БПВП и ГИБП для оптимального контроля активности заболевания и, следовательно, риска ССЗ [5, 11, 41].

Заключение

Уровень NT-proBNP в крови больных РА с неэффективностью и/или непереносимостью БПВП выше, чем в группе контроля. У 13% больных РА концентрация NT-proBNP превысила 100 пг/мл. Продемонстрирована связь NT-proBNP с возрастом, иммунологическими показателями (АЦЦП и АМЦВ). Через 12 мес после начала лечения на фоне подавления активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP, как при монотерапии ТЦЗ, так и при использовании комбинации ТЦЗ с МТ. Снижение концентрации NT-proBNP на фоне терапии ингибитором рецепторов ИЛ6 ассоциировалось с уменьшением острофазовых показателей (концентрации СРБ и СОЭ). Контроль активности РА приводит к снижению повреждающего действия воспаления на миокард.

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

- Berger R, Moertl D, Sieglind P, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:645. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.078
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–59. doi: 10.1161/circresaha.113.300268
- Cameron VA, Rademaker MT, Ellmers LJ, et al. Atrial and brain natriuretic peptide expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblast infiltration the infarct. *Endocrinology*. 2000;141:4690–7. doi: 10.1210/endo.141.12.7847
- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120:2177–87. doi: 10.1161/circulationaha.109.884866
- Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:167–71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016
- Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2014;41:248–55. doi: 10.3899/jrheum.130713
- Södergren A, Karp K, Bengtsson C, et al. The extent of subclinical atherosclerosis is partially predicted by the inflammatory load: a prospective study over 5 years in patients with rheumatoid arthritis and matched controls. *J Rheumatol*. 2015;42:935–42. doi: 10.3899/jrheum.140694
- Насонов ЕЛ, Ли́ла 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
- Held C, White HD, Stewart RA, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 24;6(10). pii: e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
- Meissner Y, Zink A, Kekow J, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Aug 5;18(1):183. doi: 10.1186/s13075-016-1077-z
- Batko B, Urbanski K, Swierkot J, et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 May 10. doi: 10.1007/s10067-019-04579-1
- Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep;47(5):364–70. doi: 10.1080/03009742.2017.1418424

13. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества. 2018 г. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение [Clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology. 2018. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment (In Russ.)]. Available from: [http://scardio.ru/content/Guidelines/Chronic \(CHF\) and acute decompensated \(ADHF\).pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/Chronic_(CHF)_and_acute_decompensated_(ADHF).pdf)
14. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2016;(5):19-26 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before the administration of disease-modifying antirheumatic drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(5):19-26 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688519-26
15. Targonska-Stepniak B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:61-9. doi: 10.1007/s10067-010-1622-0
16. Tomas L, Lazurova I, Oetterova M, et al. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 May;125(9-10):233-8. doi: 10.1007/s00508-013-0349-8
17. Schau T, Gottwald M, Arbach O, et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2029-37. doi: 10.3899/jrheum.141647
18. Bissell LA, Erhayiem B, Fent G, et al. Carotid artery volumetric measures associate with clinical ten-year cardiovascular (CV) risk scores and individual traditional CV risk factors in rheumatoid arthritis; a carotid-MRI feasibility study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 3;20(1):266. doi: 10.1186/s13075-018-1761-2
19. Lianza AC, Aikawa NE, Moraes JC, et al. Long-term evaluation of cardiac function in juvenile idiopathic arthritis under anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5):754-9.
20. Breunig M, Kleinert S, Lehmann S, et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):102-9. doi: 10.1080/03009742.2017.1337924
21. Armstrong DJ, Gardiner PV, O'Kane MJ. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. *Ulster Med J*. 2010;79:82-4. PMID: PMC2993131
22. Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targonska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1207-15. doi: 10.1007/s00296-018-4053-x
23. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):684-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202848
24. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-82. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4
25. Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta*. 2007;382:8-14. doi: 10.1016/j.cca.2007.03.005
26. Giles JT, Fert-Bober J, Park J, et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 24;14(1):R39. doi: 10.1186/ar3752
27. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:505-13. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.01.001
28. Jarai R, Kaun C, Weiss TW, et al. Human cardiac fibroblasts express B-type natriuretic peptide: fluvastatin ameliorates its up-regulation by interleukin-1alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta. *J Cell Mol Med*. 2009;13:4415-21. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00704.x
29. Bradham WS, Ormseth MJ, Oeser A, et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. *Inflammation*. 2014;37:801-8. doi: 10.1007/s10753-013-9799-4
30. Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:627-36. doi: 10.1515/CCLM.2004.108
31. Passino C, Poletti R, Fontana M, et al. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(11):1515-23. doi: 10.1515/CCLM.2008.293
32. Fan Y, Ye J, Shen F, et al. Interleukin 6 stimulates circulating blood-derived endothelial progenitor cell angiogenesis *in vitro*. *J Cereb Blood Metab*. 2008;28(1):90-8. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600509
33. Erbs S, Hollriegel R, Linke A, et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):486-94. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868992
34. Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired functions of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):157-63. doi: 10.1136/ard.2005.035378
35. Cesari F, Caporale R, Marcucci R, et al. NT-proBNP and the anti-inflammatory cytokines are correlated with endothelial progenitor cells' response to cardiac surgery. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):138-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.045
36. Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles in chronic heart failure patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *EBioMedicine*. 2016 Jan 20;4:86-94. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.018
37. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014;41:1916-21. doi: 10.3899/jrheum.131540
38. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, et al. TNF{alpha} blockade therapy reduces circulating NT-proBNP levels in RA patients with active disease: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 7. doi: 10.1136/ard.2009.119412
39. Bissell LA, Hensor EM, Kozera L, et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis-results from the IDEA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2181-90. Epub 2016 Sep 16. doi: 10.1093/rheumatology/kew306
40. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):328-32 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Impact of antirheumatic therapy on the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):328-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-328-332
41. Gualtierotti R. Understanding cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Still a long way to go. *Atherosclerosis*. 2017 Jan;256:123-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.009

Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после инициации и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориатическим артритом (данные Общероссийского регистра псориатического артрита)

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Глухова С.И.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:

Елена Юрьевна
Логинова;
eyloginova@mail.ru

Contact:

Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 25.05.19

Длительность ремиссии и минимальной активности болезни (МАБ) при лечении генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и после их отмены у больных ранним псориатическим артритом (ПсА) изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить сроки наступления и длительность ремиссии и МАБ после назначения и отмены ГИБП у больных ранним ПсА, наблюдавшихся по принципам стратегии «Лечение до достижения цели» (treat to target, T2T).

Материал и методы. В исследование включено 34 больных ранним ПсА (18 мужчин, 16 женщин), соответствующих критериям CASPAR, принимавших участие во Всероссийском регистре, наблюдавшихся по принципам стратегии T2T. Средний возраст больных составил 38 ± 11 лет, длительность ПсА — $12,0 \pm 10,0$ мес, псориаза — $89,8 \pm 91,1$ мес. В начале наблюдения медиана DAS составляла 4,05 [3,72; 5,10], DAPSA — 33,55 [28,34; 41,77]. Всем больным назначался ГИБП (адалимумаб — 21 пациенту, устекинумаб — 8, цертолизумаб пэггол — 3, этанерцепт — 2) в комбинации с метотрексатом. Медиана длительности терапии составила 9 [6,5; 15] мес. Оценивали активность и эффективность терапии ПсА по DAS, DAPSA и критериям МАБ (число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли пациентом ≤ 15 мм, оценка активности заболевания пациентом ≤ 20 мм по визуальной аналоговой шкале, HAQ $\leq 0,5$, энтезиты ≤ 1) в начале исследования и каждые 3 мес. Определяли количество больных, достигших ремиссии (DAS $< 1,6$, DAPSA ≤ 4) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии ГИБП хотя бы 1 раз за 24 мес наблюдения. Обострением считали отсутствие ремиссии или МАБ к моменту осмотра. Определяли длительность ремиссии и МАБ после отмены ГИБП на основании индексов активности в момент осмотра врачом 1 раз в 3 мес.

Результаты и обсуждение. В течение 24 мес наблюдения ремиссия по DAS/DAPSA была достигнута хотя бы 1 раз у 28 (82%) / 27 (79%) больных соответственно, МАБ — у 28 (82%). Первая ремиссия по DAS/DAPSA наступала в среднем через $4,8 \pm 2,2$ / $5,8 \pm 3,2$ мес, МАБ — $4,0 \pm 1,9$ мес. Средняя длительность ремиссии по DAS/DAPSA составила $9,1 \pm 5,0$ / $8,3 \pm 5,0$ мес соответственно, МАБ — $11,0 \pm 5,5$ мес. Ответили на терапию, но не достигли ремиссии по DAPSA 7 (21%), по DAS и МАБ — по 6 (18%) пациентов. Продолжали получать ГИБП до конца наблюдения 8 пациентов, сохраняя ремиссию. Прекратили терапию по разным причинам 19 пациентов. Обострение после отмены ГИБП было зафиксировано врачом по DAS у 11 (55%) пациентов в среднем через $6,5 \pm 2,3$ мес и по DAPSA у 12 (60%) через $5,8 \pm 2,3$ мес. Со слов больных, обострение после отмены ГИБП развилось в среднем через $3,5 \pm 3,4$ мес. У 5 (15%) пациентов наблюдалось обострение по DAS/DAPSA на фоне терапии ГИБП в среднем через $11,5 \pm 4,7$ / $12,0 \pm 4,7$ мес.

Заключение. На фоне терапии ГИБП ремиссии и МАБ достигает большинство больных ранним ПсА в среднем через 5 мес после начала лечения в рамках стратегии T2T. Обострение после отмены ГИБП возникает более чем у половины больных. Длительность ремиссии после отмены ГИБП, зафиксированная врачом по индексам активности, составляет в среднем 6 мес, длительность субъективного улучшения со слов больных — 3 мес. У 15% наблюдалась потеря эффективности на фоне продолжения терапии ГИБП, в среднем через 12 мес.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия; минимальная активность болезни, обострение болезни.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после инициации и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориатическим артритом (данные Общероссийского регистра псориатического артрита). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):523–527.

THE DURATION OF REMISSION AND MINIMAL DISEASE ACTIVITY AFTER INITIATION AND DISCONTINUATION OF BIOLOGICAL AGENTS IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (DATA FROM THE ALL-RUSSIAN PSORIATIC ARTHRITIS REGISTRY)

Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Remission duration and minimal disease activity (MDA) during treatment with biological agents (BA) and after their discontinuation in patients with early psoriatic arthritis (PsA) have been insufficiently studied.

Objective: to study the timing of the onset and duration of remission and MDA after BA initiation and discontinuation in patients with early PsA, followed up according to the Treat-to-Target (T2T) principles.

Subjects and methods. The investigation enrolled 34 patients (18 men, 16 women) with early PsA who met the CASPAR criteria, had participated in the All-Russian Registry and followed up according to the T2T principles. The patients' mean age was 38 ± 11 years; the duration of PsA and psoriasis was 12.0 ± 10.0 and 89.8 ± 91.1 months, respectively. At the beginning of the follow-up, the median DAS and DAPSA scores were 4.05 [3.72; 5.10] and 33.55

[28,34; 41,77], respectively. All the patients were prescribed BAs (adalimumab (n=21), ustekinumab (n=8), certolizumab pegol (n=3) or etanercept (n=2)) in combination with methotrexate. The median therapy duration was 9 [6,5; 15] months. The activity of the disease and efficiency of PsA therapy were evaluated using DAS, DAPSA and the criteria for MDA (tender joint count of ≤ 1 , swollen joint count of ≤ 1 , PASI score ≤ 1 or BSA ≤ 3 , pain intensity on visual analogue scale (VAS) ≤ 15 mm, patient's assessment of disease activity on VAS ≤ 20 mm; HAQ score ≤ 0.5 ; enthesitis index ≤ 1) at the beginning of the investigation and then every 3 months. The number of patients who had achieved remission (DAS < 1.6 ; DAPSA ≤ 4) or MDA (5 of 7 criteria) during BA therapy at least once during the 24-month follow-up was determined. The absence of remission or MDA at the time of examination was considered to be an exacerbation. The duration of remission and MDA was estimated after BA discontinuation according to the activity indices at the time of examination by a physician every 3 months.

Results and discussion. During the 24-month follow-up, DAS/DAPSA remissions were achieved at least once by 28 (82%)/27 (79%) patients, respectively; and MDA was seen in 28 (82%). The first DAS/DAPSA remission occurred after an average of $4.8 \pm 2.2/5.8 \pm 3.2$ months; MDA — after 4.0 ± 1.9 months. The average DAS/DAPSA remission duration was $9.1 \pm 5.0/8.3 \pm 5.0$ months, respectively, and MDA — 11.0 ± 5.5 months. Seven (21%) patients responded to therapy, but did not achieve neither DAPSA, nor DAS remission and 6 (18%) patients did not have MDA. 8 patients in remission continued to receive BAs until the end of the follow-up. Nineteen patients discontinued therapy for various reasons. After discontinuation of BAs, the physician recorded DAS exacerbation in 11 (55%) patients after an average of 6.5 ± 2.3 months and DAPSA exacerbation in 12 (60%) after 5.8 ± 2.3 months. According to the patient assessment, an exacerbation developed in an average of 3.5 ± 3.4 months after BA discontinuation. A DAS/DAPSA exacerbation was observed in 5 (15%) patients during BA therapy after an average of $11.5 \pm 4.7/12.0 \pm 4.7$ months.

Conclusion. During BA therapy, the majority of patients with early PsA achieved remission and MDA following an average of 5 months after the start of treatment using the T2T strategy. After BA discontinuation, an exacerbation occurs in more than half of patients. Following BA discontinuation, the remission duration recorded by the physician according to the activity indices averages 6 months; the duration of subjective improvement according to the patient assessment was 3 months. With continued BA treatment, 15% were observed to have lost its efficiency after an average of 12 months.

Keywords: early psoriatic arthritis; biological agents; remission; minimal disease activity; disease exacerbation.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. The duration of remission and minimal disease activity after initiation and discontinuation of biological agents in patients with early psoriatic arthritis (data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):523-527 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-523-527

Псориатический артрит (ПсА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. В XXI в. генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) заняли важное место в лечении различных ревматических заболеваний, в частности ПсА, позволяя существенно улучшить прогноз заболевания. Они рекомендованы для лечения больных активным ПсА при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [2]. В связи с внедрением в практику ревматолога стратегии «Лечение до достижения цели» — Treat-to-Target (T2T), предусматривающей динамичный контроль за активностью болезни и, при необходимости, усиление терапии каждые 3–6 мес [3], растет число пациентов, которым на ранней стадии болезни назначаются ГИБП. Применение ГИБП при раннем ПсА позволяет быстро достичь ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) [3, 4]. Однако остается неясным, как долго следует продолжать лечение ГИБП после достижения ремиссии или МАБ, особенно учитывая высокую стоимость терапии, а также риск неблагоприятных лекарственных реакций, включая длительную иммуносупрессию. Наступает ли обострение заболевания после отмены ГИБП у больных ранним ПсА, и если да, то как скоро? Позволяет ли комбинированная терапия с БПВП, в частности, метотрексатом (МТ), продлить ремиссию или МАБ? В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. по лечению ревматоидного артрита (РА) рассматривается возможность уменьшения дозы или отмены ГИБП при достижении стойкой ремиссии, сохраняющейся не менее 6 мес на фоне лечения БПВП [5]. Исследования при анкилозирующем спондилите (АС) показали схожие результаты. В работе J. Brandt и соавт. [6], которые наблюдали 30 пациентов с АС, получавших этанерцепт, через 6 мес после его отмены обострение отмечалось

в 75% случаев. По данным F. Cantini и соавт. [7], уменьшение дозы этанерцепта путем изменения частоты его введения с 1 раза в неделю до 1 раза в 2 нед у больных АС, достигших ремиссии, не привело к значимому изменению частоты обострений в течение длительного наблюдения, продолжавшегося более 20 мес. Вопросы длительности ремиссии и МАБ после отмены ГИБП у больных ранним ПсА изучены недостаточно, и стратегия изменения терапии четко не определена. Вопрос оптимизации соотношения эффективности и стоимости терапии ГИБП остается открытым [8].

Цель исследования — изучить длительность ремиссии и МАБ на фоне терапии ГИБП и после их отмены у больных ранним ПсА, наблюдавшихся в рамках стратегии T2T.

Материал и методы

В исследование включено 34 больных ранним ПсА (18 мужчин, 16 женщин), соответствующих критериям CASPAR, принимавших участие в Общероссийском регистре и наблюдавшихся по принципам стратегии T2T. Средний возраст больных составил 38 ± 11 лет, длительность ПсА — $12,0 \pm 10,0$ мес, длительность псориаза — $89,8 \pm 91,1$ мес. Медиана DAS составила 4,05 [3,72; 5,10], DAPSA — 33,55 [28,34; 41,77]. В связи с плохой переносимостью или неэффективностью БПВП (МТ в дозе 20–25 мг в неделю в течение 3–6 мес) и сохраняющейся воспалительной активностью этим больным были назначены ГИБП. Большинство пациентов получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α): адалимумаб (n=21), цертолизумаба пэгол (n=3), этанерцепт (n=2), восьми пациентам был назначен устекинумаб — ингибитор интерлейкинов 12/23 — в комбинации с МТ или в виде монотерапии. Пациенты получали ГИБП в период от 3 до 24 мес, медиана длительности терапии составила 9 [6,5; 15] мес. Прекращение терапии ГИБП происходило по разным причинам: индивидуальная непереносимость, потеря эффективности или отсутствие доступности препарата и возможности продолжать лечение по экономическим причинам.

В начале исследования и каждые 3 мес проводили традиционное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI. Регистрировали оценку боли пациентом (ОБП) и активности заболевания по мнению пациента (ОАЗП) и врача (ОАЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 100 мм). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren, мм/ч).

Активность ПсА определяли по индексам DAS и DAPSA. Для установления степени активности периферического артрита принимали следующие пороговые значения DAS: высокая активность – $DAS > 3,7$; умеренная – $2,4 \leq DAS \leq 3,7$; низкая – $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия – $DAS < 1,6$. Пороговые значения DAPSA: высокая активность – $DAPSA > 28$; умеренная – $15 \leq DAPSA \leq 28$, низкая – $5 \leq DAPSA \leq 14$; ремиссия – $DAPSA \leq 4$.

Оценивали критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , ОБП ≤ 15 мм, ОАЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев.

Тяжесть и площадь псориаза определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%).

Определяли количество больных, достигших ремиссии ($DAS < 1,6$; $DAPSA \leq 4$) или МАБ (5 критериев из 7) хотя бы один раз на фоне терапии ГИБП за 24 мес наблюдения. Обострением считали отсутствие ремиссии или МАБ к моменту осмотра.

Определяли длительность ремиссии и МАБ после отмены ГИБП на основании индексов активности в момент осмотра врачом 1 раз в 3 мес и длительность достигнутого ранее улучшения со слов больного в сроки, максимально приближенные к дате осмотра.

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). При отклонении распределения от нормального рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После инициации терапии ГИБП в течение 24 мес наблюдения ремиссия по DAS была достигнута хотя бы один раз у 28 из 34 пациентов (82%), по DAPSA – у 27 (79%), МАБ – у 28 (82%). Первая ремиссия наступала в среднем через $4,8 \pm 2,2$ мес по DAS, через $5,8 \pm 3,2$ мес по DAPSA, МАБ достигалась через $4,0 \pm 1,9$ мес. Средняя длительность ремиссии по DAS/DAPSA составила $9,1 \pm 5,0/8,3 \pm 5,0$ мес соответственно, МАБ – $11,0 \pm 5,5$ мес. Ответили на терапию, но не достигли ремиссии по DAPSA 7 (21%), по DAS – 6 (18%) больных. МАБ не достигли 6 (18%) пациентов.

Сохраняли ремиссию по DAPSA до конца наблюдения, продолжая получать ГИБП, 8 пациентов из 27 (29,6%) и по DAS – 28 (28,6%).

Среди пациентов, достигших ремиссии по DAPSA и DAS, прекратили терапию ГИБП по разным причинам 19 из 27 (70,4%) и 20 из 28 (71,4%) соответственно.

Обострение после отмены ГИБП было зафиксировано врачом по увеличению DAS у 11 из 20 (55%) пациентов

в среднем через $6,5 \pm 2,3$ мес и по DAPSA – у 12 из 19 (63,2%) через $5,8 \pm 2,3$ мес. Потеря МАБ отмечалась у 12 из 20 (60%) пациентов, прекративших лечение ГИБП, в среднем через $6,2 \pm 3,0$ мес. По данным опроса пациентов во время очередного визита, ближайшего по времени к дате отмены ГИБП, ухудшение самочувствия и первые болевые ощущения в суставах и позвоночнике больные почувствовали в среднем через $3,5 \pm 3,4$ мес. Таким образом, обострение после отмены ГИБП со слов больных развилось в более короткие сроки. Динамика активности ПсА по DAS, DAPSA и МАБ после начала и прекращения терапии ГИБП представлена на рис. 1–3.

У 5 из 34 (15%) пациентов наблюдалось обострение по DAS/DAPSA на фоне терапии ГИБП, которое развилось в среднем через $11,5 \pm 4,7/12,0 \pm 4,7$ мес лечения в связи с «ускользанием» эффекта.

Обсуждение

ГИБП совершили революцию в лечении ПсА, позволяя в короткие сроки достичь ремиссии или МАБ, особенно в сочетании со стратегией «Лечение до достижения цели». Результаты нашего исследования подтверждают данные о высокой эффективности ГИБП при лечении пациентов с ранним ПсА, демонстрируя достижение ремиссии

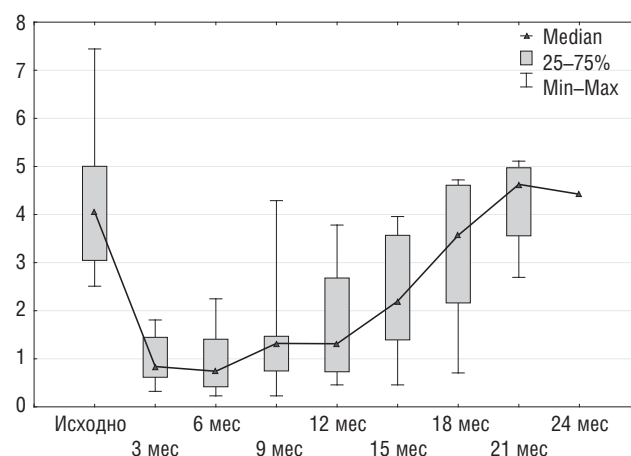


Рис. 1. Динамика активности ПсА по DAS после начала и прекращения терапии ГИБП (n=11). Данные на 24-м месяце получены только у одного пациента (здесь и на рис. 2)

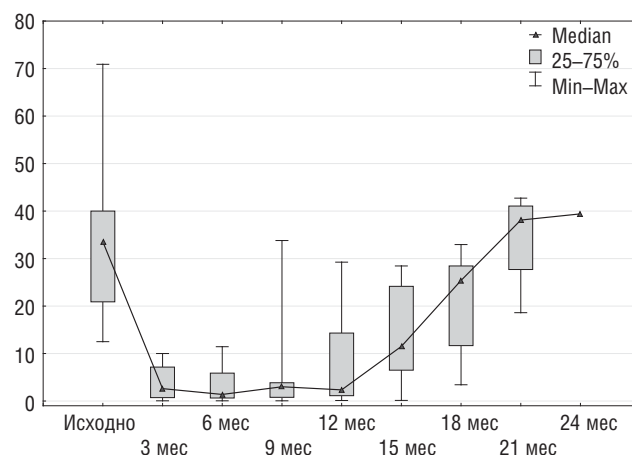


Рис. 2. Динамика активности ПсА по DAPSA после начала и прекращения терапии ГИБП (n=12)

по DAS и DAPSA у 80% больных в короткие сроки, в среднем через 4,8–5,8 мес. Закономерно встает вопрос об оптимальной тактике применения ГИБП. Данные немногочисленных исследований по этой теме противоречивы. По мнению большинства исследователей, снижение дозы ГИБП кажется возможным и безопасным у пациентов с ПсА в ремиссии или с низкой активностью заболевания. Напротив, отмена ГИБП связана с высоким риском потери ремиссии.

По мнению F. Cantini и соавт. [9], отмена ГИБП возможна при ПсА с сохранением устойчивого клинического улучшения. Данные выводы сделаны на основании проспективного исследования 236 пациентов с периферическим ПсА, 76 из которых получали иФНОα. У 35 из них ремиссия сохранялась после отмены препарата. Эффективность терапии оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). У пациентов с ПсА, получавших иФНОα, ремиссия отмечалась чаще, чем у тех, кому проводилась монотерапия МТ (соответственно 79,5 и 20,5%; $p < 0,001$). Значимых различий длительности ремиссии у пациентов, отменивших и продолжавших получать ГИБП, не было (соответственно $12,0 \pm 2,4$ и $14,0 \pm 8,1$ мес), что, по мнению авторов, говорит о возможности прерывистой терапевтической стратегии при ПсА.

В регистре CORRONA, насчитывающим 5945 больных ПсА, 352 пациента с низкой активностью болезни прекратили лечение иФНОα, данные были доступны по 302 пациентам [10]. Более чем у половины больных, отменивших иФНОα, сохранялась ремиссия и ее продолжительность составляла в среднем 29,2 мес. Из 146 пациентов, утративших ремиссию, только десяти потребовалось возобновить лечение иФНОα. У остальных активность ПсА удавалось контролировать с помощью БПВП и преднизолона. Авторы считают, что отмена ГИБП может принести существенную клиническую пользу и экономическую выгоду, уменьшая финансовые затраты и ограничивая риск иммуносупрессии, ассоциированный с длительным лечением иФНОα.

Результаты нашего исследования подтверждают данные о частом возникновении обострения после отмены ГИБП — более чем у половины больных ПсА. Средняя продолжительность ремиссии после отмены ГИБП в нашем исследовании составила около 6 мес, что значительно меньше, чем в вышеописанных работах. Это расхождение может быть связано с использованием разных методов оценки активности ПсА.

В настоящее время нет четких критериев ремиссии для ПсА, учитывая многообразие его клинических проявлений. При периферическом ПсА клиническую ремиссию

можно оценить по отсутствию воспаленных суставов, дактилитов, энтезитов, минимальным значениям индексов активности. Клиническое благополучие, подтвержденное данными ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяет более достоверно оценить состояние ремиссии при ПсА. Однако сравнивать результаты различных исследований по ПсА затруднительно, так как до сих пор нет единого подхода к оценке активности болезни. В одних работах используются индексы DAS28, CDAI, SDAI, критерии ACR, которые обычно применяются для определения активности РА, в других — DAS или разработанные специально для ПсА и более полно отражающие его клинические проявления — DAPSA, критерии МАБ или CPDAI. УЗИ суставов и энтезисов для оценки ремиссии при ПсА применяется редко. Также нет строгих критериев ремиссии спондилита.

В ряде других исследований показана высокая частота обострений после отмены ГИБП у пациентов с ПсА, что свидетельствует о значительном риске потери контроля над болезнью и ставит под сомнение возможность прекращения лечения ГИБП. В небольшом исследовании наблюдались 12 пациентов с ПсА, 5 из них получали иФНОα в виде монотерапии и 7 — в комбинации с МТ. ГИБП были отменены в начале исследования, так как пациенты находились в ремиссии ≥ 6 мес [11]. Авторы отметили неожиданно высокую частоту потери ремиссии, последовавшей за отменой, — у 10 из 12 пациентов. В отличие от исследования F. Cantini и соавт. [9], не было выявлено различий между частотой потери ремиссии у пациентов, которым проводилась монотерапия иФНОα, по сравнению с теми, кто получал их в комбинации с МТ. Обострение отмечалось сразу после отмены препарата в среднем через $74,5 \pm 51,7$ дня. Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании отмены этанерцепта у 47 пациентов с ПсА [12], среднее время потери ремиссии после отмены препарата составляло $18,47 \pm 1,62$ нед. По сравнению с данными регистра CORRONA, период ремиссии был очень коротким. A. Moverley и соавт. [13] наблюдали 17 пациентов с ПсА, которые были рандомизированы в две группы: у 11 препарат был отменен, 6 — продолжали стандартную терапию. Шесть из 11 пациентов в группе с отменой препарата «потеряли» ремиссию в течение 3 мес, что подтверждает существенный риск обострения после прекращения лечения.

Сроки наступления обострения после отмены ГИБП варьируют в среднем от 3 до 20 нед, по данным разных авторов. В нашем исследовании постепенное ухудшение самочувствия пациенты отмечали уже в среднем через 3 мес после отмены ГИБП, что совпадает с данными A. Moverley и соавт. [13]. Потеря ремиссии по DAS и DAPSA отмечалась в среднем через 6 мес, что соответствует результатам ранее проведенных исследований, кроме работы F. Cantini и соавт. [9], в которой ремиссия после отмены иФНОα сохранялась в среднем в течение 12 мес, и регистра CORRONA, где потеря клинического эффекта отмечалась через 29 мес после отмены.

Некоторыми исследователями предпринята попытка выделить предикторы успешного снижения или отмены ГИБП при ПсА. По мнению E. Agraço и соавт. [11], это могут быть женский пол, небольшая длительность болезни, уменьшение псориатического поражения кожи и отсутствие гипертрофии синовиальной оболочки по данным УЗИ перед принятием решения о прекращении терапии ГИБП.

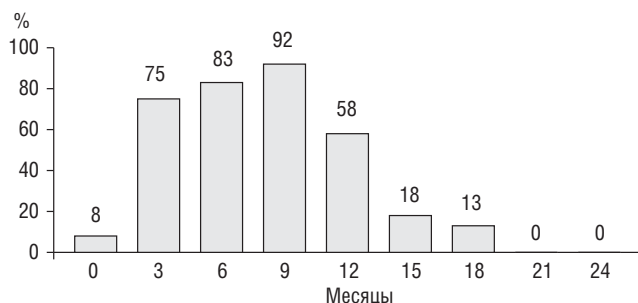


Рис. 3. Динамика числа больных с МАБ после начала и прекращения терапии ГИБП (n=12), %

Д. Нгуен и соавт. [10] считают важными факторами низкую активность болезни в момент отмены иФНОα и отсутствие курения.

Несмотря на малочисленность достоверных данных о снижении или отмене ГИБП при ПсА, разрабатываются рекомендации в помощь клиницистам для стандартизации режимов и оптимизации лечения. В 2015 г. Обществом ревматологов Испании опубликованы рекомендации по снижению и отмене ГИБП для пациентов с РА, АС и ПсА [14]. Авторы считают, что не следует отменять ГИБП без предварительного снижения дозы, полную отмену ГИБП следует рекомендовать только пациентам, которые успешно сохраняют устойчивую ремиссию на фоне сниженной дозы. Однако, по мнению W. Ye и соавт. [15], недавно опубликовавших обзор, посвященный снижению дозы или отмене ГИБП у пациентов с низкой активностью ПсА, в настоящее время нет четких рекомендаций, как долго они должны продолжать лечение в традиционной терапевтической дозе, когда нужно ее снижать или полностью отменять ГИБП.

Заключение

На фоне терапии ГИБП ремиссии и МАБ достигают большинство больных ранним ПсА в среднем через 5 мес после начала лечения в рамках стратегии Т2Т. Обострение после отмены ГИБП возникает более чем у половины больных. Длительность ремиссии после отмены ГИБП, зафиксированная врачом по индексам активности, составляет в среднем 6 мес, продолжительность достигнутого ранее

улучшения со слов больного — 3 мес. Сроки возникновения обострения после отмены ГИБП свидетельствуют о необходимости длительной постоянной терапии ПсА с вероятной возможностью, при наличии стойкой ремиссии ≥6 мес, удлинения промежутков между введениями препарата сроком ≤3 мес. Очевидна необходимость высококачественных рандомизированных контролируемых исследований для принятия обоснованного клинического решения по оптимизации применения ГИБП.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГНБУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
3. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
4. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22–9 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treatment-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(5):22–9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
5. Smolen JS, Breedveld F, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
6. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1667–75. doi: 10.1002/art.11017
7. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1–6. doi: 10.2147/BTT.S31474
8. Fautrel B, Verstappen S, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:607–24. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.001
9. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):872–6. doi: 10.1093/rheumatology/ken059
10. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000395. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000395
11. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):655–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229
12. Chimenti MS, Esposito M, Giunta A, et al. Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):833–8. doi: 10.1177/039463201302600333
13. Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, et al. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REmoval of treatment for patients in REmission in psoriatic Arthritis (RETREAT (F))). *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1407–12. doi: 10.1007/s10067-015-2886-1
14. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2015;54(7):1200–9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
15. Ye W, Tucker LJ, Coates LC. Tapering and discontinuation of biologics in patients with psoriatic arthritis with low disease activity. *Drugs*. 2018 Nov;78(16):1705–15. doi: 10.1007/s40265-018-0994-3

Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения

Алекберова З.С.¹, Дубинина Т.В.¹, Голоева Р.Г.¹, Агафонова Е.М.¹, Лила А.М.^{1,2}

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

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
Татьяна Васильевна Дубинина;
oms@iramn.ru

Contact:
Tatiana Dubinina;
oms@iramn.ru

Поступила 20.05.19

Цель исследования — представить случаи сочетания болезни Бехчета (ББ) с аксиальным спондилоартритом (аксСпА).

Материал и методы. За период с 1990 по 2018 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было обследовано 470 пациентов с ББ, удовлетворявших критериям ISGBD. У 9 из них ББ сочеталась с аксСпА; 7 из 9 соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (АС) 1984 г. и двое — критериям нерентгенологического аксСпА ASAS 2009 г.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов были мужчины (55,6%). У 6 пациентов ББ предшествовала аксСпА. Симптомы АС присоединились в среднем через 8,4 [2; 10] года от возникновения клинических проявлений ББ. У трех пациентов ББ развилась через 9–15 лет от появления первых симптомов аксСпА. Средняя продолжительность ББ составила 14,0±7,8 года, а аксСпА — 10,9±6,2 года. Все пациенты были положительными по HLA-B27, у трех был выявлен В5-антиген. Все 9 пациентов имели слизисто-кожные проявления, характерные для ББ. У 4 больных диагностировано поражение глаз: генерализованный увеит с ангиитом сетчатки, задний увеит с ангиитом сетчатки или без него. В 44,4% случаев обнаружено поражение желудочно-кишечного тракта. Периферический артрит был у всех пациентов. Вовлечение энтезисов отмечено у 66,7% больных. Рентгенологические признаки двустороннего сакроилиита, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям, были выявлены у 7 (77,8%), активные воспалительные изменения в области крестцово-подвздошных суставов по данным МРТ — у 3 (33,3%) больных.

Заключение. В повседневной клинической практике необходимо учитывать возможность перекреста между ББ и аксСпА, что будет способствовать выбору оптимальной стратегии лечения.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартриты.

Для ссылки: Алекберова ЗС, Дубинина ТВ, Голоева РГ и др. Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):528–531.

BEHCET'S DISEASE CONCURRENT WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: THE AUTHORS' OWN OBSERVATIONS

Alekberova Z.S.¹, Dubinina T.V.¹, Goloeva R.G.¹, Agafonova E.M.¹, Lila A.M.^{1,2}

Objective: to present cases of Behcet's disease (BD) concurrent with axial spondyloarthritis (axSpA).

Subjects and methods. A total of 470 patients with BD who met the International Standard Bibliographic Description (ISBD) criteria were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period from 1990 to 2018. In 9 of them, BD was concurrent with axSpA; 7 out of the 9 patients met the 1984 modified New York criteria for ankylosing spondylitis (AS) and two patients fulfilled the 2009 ASAS non-radiographic axSpA criteria.

Results and discussion. Most (55.6%) patients were men. BD was preceded by axSpA in 6 patients. The symptoms of AS joined an average of 8.4 [2; 10] years after the onset of the clinical manifestations of BD. Three patients developed BD 9–15 years after the onset of the first symptoms of axSpA. The mean duration of BD was 14.0±7.8 years and that of axSpA was 10.9±6.2 years. All the patients were HLA-B27-positive; three were found to have B5 antigen. All the 9 patients had mucocutaneous manifestations that were characteristic of BD. Four patients were diagnosed as having eye injuries: generalized uveitis with retinal vasculitis, posterior uveitis with or without retinal vasculitis. Gastrointestinal tract lesions were detected in 44.4% of cases. Peripheral arthritis was present in all the patients. Enteseal involvement was observed in 66.7% of patients. The radiographic signs of bilateral sacroiliitis according to the modified New York criteria were found in 7 (77.8%) patients; MRI revealed active inflammatory changes in the area of the sacroiliac joint in 3 (33.3%) patients.

Conclusion. The fact that there may be an overlap between BD and axSpA should be taken into account in everyday clinical practice, which will assist in choosing the optimal treatment strategy.

Keywords: Behcet's disease; axial spondylitis; ankylosing spondylitis; spondyloarthritides.

For reference: Alekberova ZS, Dubinina TV, Goloeva RG, et al. Behcet's disease concurrent with axial spondyloarthritis: the authors' own observations. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):528–531 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-528-531

В 1974 г. J. Moll и соавт. [1] впервые предложили термин «серонегативные спондилоартриты» (СпА) для обозначения группы заболеваний со схожими клиническими, рентгенологическими и генетическими признаками. Авторы акцентировали внимание на том, что префикс «спондило-» подчеркивает сильную взаимосвязь между каждым заболе-

ванием из данной группы и анкилозирующим спондилитом (АС). Исходно в группу «серонегативных СпА» были включены: идиопатический АС, псориатический артрит, болезнь Рейтера, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла и синдром Бехчета. Спустя годы, по мере накопления знаний, изменился взгляд на нозологический состав СпА, были

пересмотрены подходы к их диагностике, оценке активности и функции, появились новые классификационные критерии, разделившие СпА на аксиальные (аксСпА) и периферические [2, 3]. Не менее важные перемены произошли и в изучении болезни Бехчета (ББ). За последние десятилетия изменились представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях и прогнозе ББ, что привело к разработке рекомендаций по лечению данного заболевания. В соответствии с современной классификацией, принятой на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., ББ была отнесена к группе системных васкулитов [4]. Несмотря на достигнутые успехи в изучении как СпА, так и ББ, до сих пор продолжается дискуссия о взаимосвязи между этими двумя заболеваниями [5]. Связано это с несколькими причинами:

- во-первых, с общностью ряда клинических проявлений: асимметричный олигоартрит, преимущественно суставов нижних конечностей, поражение глаз и кишечника;
- во-вторых, с противоречивостью данных о частоте сакроилиита (СИ) при ББ [6];
- наконец, патогенетической взаимосвязью обоих заболеваний с первым классом главного комплекса гистосовместимости [7].

Ранее в литературе описывались клинические случаи сочетания СпА, в том числе АС, с ББ. Так, N. Disel и соавт., обследовав 334 турецких пациента с ББ, сообщили о том, что 10% из них имели сочетание ББ и АС, а частота обнаружения СИ в этой группе составила 34% [6]. В большинстве публикаций диагноз ББ устанавливался на основании критериев, разработанных Международной группой по изучению ББ (International Study Group for Behcet's disease — ISGBD), диагноз АС соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., при постановке диагноза СпА использовались критерии Европейской группы по изучению СпА (European Spondyloarthropathy Study Group — ESSG).

Цель исследования — представить случаи сочетания ББ с аксСпА.

Материал и методы

За период с 1990 по 2018 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было обследовано 470 пациентов с ББ,

Общая характеристика обследованных пациентов (n=9)

Параметры	Значение
Мужчины/женщины, n	6/3
Средний возраст, годы, M±δ	32,3±6,7
Длительность ББ, годы, M±δ	14,0±7,8
Длительность АС, годы, M±δ	10,9±6,2
Воспалительная боль в спине (критерии экспертов ASAS), n (%)	9 (100)
Увеит, n (%)	4 (44,4)
Энтезисы, n (%)	6 (66,7)
Артрит, n (%)	9 (100)
Поражение желудочно-кишечного тракта	4 (44,4)
СИ по данным рентгенографии, n (%)	7 (77,8)
СИ по данным МРТ, n (%)	3 (33,3)
Позитивность по HLA-B27, n (%)	9 (100)

удовлетворявших критериям ISGBD [8]. У 9 (1,9%) из них ББ сочеталась с аксСпА: 7 из 9 соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям АС 1984 г. [9] и два — критериям нерентгенологического аксСпА Международной экспертной группы по изучению СпА 2009 г. (Assessment of SpondyloArthritis International Society — ASAS) [2].

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ описательной статистики Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm \delta$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

Клинико-рентгенологическая характеристика пациентов представлена в таблице, из которой следует, что большинство пациентов были мужчины (66,7%). У 6 больных (4 мужчины, 2 женщины) симптомы аксСпА присоединились в среднем через 8,4 [2; 10] года от появления клинических проявлений ББ. У трех пациентов (двое мужчин, одна женщина) ББ развилась через 9–15 лет от дебюта аксСпА. Средняя продолжительность ББ составила $14,0 \pm 7,8$ года, а аксСпА — $10,9 \pm 6,2$ года. Все пациенты были позитивными по HLA-B27, у трех больных, которым проводилось типирование HLA I класса, был выявлен В5-антиген. Все 9 пациентов имели слизисто-кожные проявления, характерные для ББ: афтозный стоматит обнаружен у 9, псевдопустулез — у 6, язвы гениталий на разных сроках ББ — у 5, узловатая эритема — у двоих. У 4 больных (одна женщина, трое мужчин) диагностировано поражение глаз: генерализованный увеит с ангиитом сетчатки в одном случае, задний увеит с ангиитом сетчатки у двоих и без ангиита сетчатки у одного пациента. В 44,4% случаев было обнаружено поражение желудочно-кишечного тракта (сигмоидит, илеит). Периферический артрит, преимущественно суставов нижних конечностей, имели все пациенты. Вовлечение энтезисов отмечено у 6 (66,7%) больных, с наиболее частой локализацией в местах прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости и в области грудино-реберных сочленений. Непаренхиматозное поражение центральной нервной системы наблюдалось только в одном случае. Рентгенологические признаки двустороннего СИ, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям, были выявлены у 7 (77,8%) пациентов: у пяти — 2-й и у двоих — 3-й стадии. У оставшихся двух больных имел место двусторонний СИ 1–2-й стадии. Активные воспалительные изменения в области крестцово-подвздошных суставов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружены у 3 (33,3%) больных. В связи с высокой активностью ББ и АС, в том числе у двоих пациентов с наличием тяжелого поражения глаз, неэффективностью проводимой терапии, в 6 случаях были назначены ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). У всех пациентов был отмечен эффект в отношении симптомов как ББ, так и АС.

Обсуждение

В 2016 г. S. Kardes и соавт. опубликовали обзор литературы, в котором представили обобщенные данные по 23 случаям сочетания ББ с АС [10]. Большинство пациен-

тов были мужчины (82,6%). У 18 пациентов имелись данные о возрасте начала обоих заболеваний. У 10 (55,6%) АС дебютировал в среднем через $10,1 \pm 6,4$ года после появления симптомов ББ. У 8 (44,4%) больных, наоборот, ББ развилась в среднем через $5,3 \pm 3,3$ года после АС. У всех пациентов наблюдались слизисто-кожные проявления и СИ. Поражение глаз диагностировано у 12 (54,5%) пациентов: у пяти — передний увеит, у четырех — панувеит, у одного — задний увеит. В двух случаях фенотип увеита не был уточнен. Периферический артрит выявлялся в 75% случаев. В одном случае имелся тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Позитивными по HLA-B51 были 57,1% больных, а по HLA-B27 — 59,1%, оба антигена обнаружены у 33,4%. Тринадцать пациентов (68,4%) имели положительный тест патергии. В целом, по клиническим проявлениям описанные нами случаи сочетания ББ с аксСпА схожи с описанными ранее. Отличия касаются частоты выявления HLA-B27-антигена и рентгенологического СИ, которая в нашей когорте была соответственно выше и ниже, чем в предыдущих исследованиях. Мы чаще, чем другие авторы, выявляли поражение периферических суставов. И хотя у наших пациентов поражение глаз отмечалось реже, оно во всех случаях носило тяжелый характер.

Обсуждая возможность сочетания двух заболеваний, необходимо обратить внимание на особенности клинической картины и структурных изменений аксиального скелета, характерных для каждой из этих нозологий. Первое, на чем следует акцентировать внимание, — критерии диагностики ББ и аксСпА. И те и другие имеют высокую чувствительность и специфичность, а значит, априори эффективны в отношении диагностики каждого заболевания. В соответствии с критериями ISGBD [8], для ББ облигатными признаками являются: рецидивирующие язвы в ротовой полости и на гениталиях, патология глаз (задний или генерализованный увеит) и кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулезные высыпания, акнеподобная сыпь). Для пациентов с аксСпА в критерии диагностики входит хроническая боль в спине, появившаяся в возрасте до 45 лет, при наличии признаков СИ по данным рентгенографии или МРТ или позитивности по HLA-B27 в сочетании с одним или двумя клиническими признаками, характерными для СпА [2]. Среди клинических признаков аксСпА лидирующее место по частоте занимает воспалительная боль в спине (ВБС), диагностируемая в соответствии с критериями консенсуса экспертов ASAS [11]. По результатам нашей работы, все больные испытывали ВБС, удовлетворяющую критериям консенсуса экспертов ASAS. Следующим характерным для аксСпА клиническим признаком является энтезит, который имелся у 6 из 9 больных (66,7%). Данные о частоте ВБС при ББ отсутствуют, а поражение энтезисов, по результатам работы корейских исследователей, встречается редко [6], поэтому на сегодняшний момент можно утверждать, что наличие этих признаков подтверждает у обследованных пациентов диагноз аксСпА.

Обязательным критерием АС является достоверный СИ. В соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. выявление его рентгенологических признаков в сочетании с одним из клинических проявлений позволяет установить диагноз АС. Данные о частоте СИ при ББ противоречивы. Одни исследователи сообщают об увеличении частоты СИ при этом заболевании по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, тогда как в публикациях других авторов этот факт не под-

твержден [10]. Обобщив имевшиеся данные, N. Kotevoglou и соавт. [12] провели метаанализ и пришли к выводу, что СИ при ББ встречается не чаще, чем в популяции. По нашим данным, достоверные признаки СИ были выявлены в 77,8% случаев. При этом у остальных пациентов воспалительные изменения в области крестцово-подвздошных суставов были подтверждены по данным МРТ. Обнаруженные при МРТ признаки СИ полностью соответствовали критериям ASAS для СпА [13].

Увеит часто встречается как при ББ, так и при АС. Однако поражение сосудистой оболочки глаза имеет свои особенности при каждом из этих заболеваний. Так, при АС чаще вовлекается передняя камера глаза (иридоциклит), воспаление носит односторонний и рецидивирующий характер, в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз [14]. Увеит при ББ — это преимущественно двустороннее поражение глаз с вовлечением как переднего, так и заднего отделов, с нередким развитием пануевита и осложнений, вплоть до слепоты [8]. Учитывая тот факт, что у всех наших пациентов выявлялся генерализованный и задний увеит, можно сделать вывод о связи поражения глаз с ББ.

В недавно опубликованной статье D. McGonagle и соавт. [7] представили концепцию «МНС-I-opathy», т. е. заболеваний, ассоциированных с I классом главного комплекса гистосовместимости, основанную на иммунопатологических связях между ББ и СпА. Концепция строится на трех основных доказательствах:

- 1) наличии генетических ассоциаций, указывающих на общие иммунопатогенные механизмы, связанные с МНС-I-ассоциированным адаптивным иммунитетом при ББ и СпА;
- 2) на роли в запуске типичных воспалительных проявлений ББ и СпА врожденного иммунитета (тканеспецифические факторы, включая травмы, микроповреждения и нарушение барьерной функции кожи и кишечника);
- 3) на ключевой роли оси интерлейкин 23/17 в патогенезе этих заболеваний.

В дополнение необходимо отметить, что результаты недавних генетических исследований добавили ERAP1 к списку общих генетических факторов, объединяющих ББ со СпА [15]. Таким образом, на сегодняшний день имеются данные, подтверждающие существование общих воспалительных механизмов в патогенезе ББ, АС и других заболеваний из группы СпА. У наших пациентов позитивность по HLA-B27 соответствовала общей высокой частоте данного антигена при АС. Что касается больных ББ, то типирование HLA I класса было проведено не всем пациентам, поэтому можно только предполагать, что частота HLA-B51 совпадала с данными литературы о встречаемости этого антигена (приблизительно 60%) у больных ББ [7].

С нашей точки зрения, еще одним фактором, который подтверждает общность патогенетических механизмов двух заболеваний, является эффективность применения в обоих случаях иФНОα. Терапия как ББ, так и АС представляет собой крайне сложную задачу из-за многообразия клинических проявлений, каждое из которых может оказывать существенное влияние на выбор тактики лечения. Эффективность применения иФНОα при АС доказана многими рандомизированными и наблюдательными клиническими исследованиями [16]. Опыт назначения этих препаратов при ББ только накапливается, но уже сейчас имеются данные, подтверждающие их позитивное влияние на

различные симптомы [17, 18]. Следует подчеркнуть, что имеется небольшое количество публикаций, в которых описывается эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, золота, глюкокортикоидов, колхицина и циклофосамида у пациентов, имеющих сочетание ББ с АС. В 2009 г. N. Yildiz и соавт. [19] впервые в мире опубликовали данные по позитивному опыту применения адалимумаба при сочетании ББ с АС. Через 5 лет, также турецкими авторами, был представлен еще один случай эффективного назначения иФНОα таким больным [20]. Собственный опыт подтверждает ранее полученные результаты о позитивном влиянии иФНОα на симптомы как ББ, так и АС у пациентов с высокой активностью обоих заболеваний, рефрактерных к ранее проводимой терапии.

В заключение хотелось бы обратить внимание на то, что, несмотря на низкую встречаемость сочетания ББ и СпА (по данным разных исследований, от 0,8 до 1,9%)

[10], в повседневной клинической практике при постановке диагноза или при появлении новых клинических симптомов при установленном заболевании необходимо учитывать возможность перекреста между этими болезнями, что, в свою очередь, будет способствовать выбору оптимальной стратегии лечения.

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

- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1007/978-3-319-40136-2-3
- Fominykh V, Shevtsova T, Arzumanyan N, Brylev L. Coexistence of multiple sclerosis and ankylosing spondylitis: Report of four cases from Russia and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2017;44:230-3. doi: 10.1016/j.jocn.2017.06.031
- Chang HK, Lee DH, Jung SM, et al. The comparison between Behcet's disease and spondyloarthritides: does Behcet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci*. 2002;17(4):524-9. doi: 10.3346/jkms.2002.17.4.524
- McGonagle D, Aydin SZ, Güllü A, et al. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behcet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):731-40. doi: 10.1038/nrrheum.2015.147
- Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):52-8 [Alekberova ZS. Behcet's disease (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202
- 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
- Kardes S, Karagüllü M, Karagüllü M, Z. Erdogan N. Coexistence of Behcet's disease and ankylosing spondylitis: case report and review of the literature. *Acta Medica Mediterranea*. 2016;32(4):947-51. doi: 10.19193/0393-6384-2016-4-114
- Sieper J, van der Heijde DM, Landewe RBM, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise of the Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2008;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
- Kotevoglou N, Tasbas I, Bekiroglu N. Computed tomography does not support sacroiliitis as a feature of Behcet disease: A meta-analytic review. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:42-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000111298.67743.08
- 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:ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
- Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520-5 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
- Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013;45(2):202-7. doi: 10.1038/ng.2520
- Гайдуклова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-48 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritides. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
- Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: Multicenter study of 124 patients. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.005
- Atas N, Babaoglu H, Varan O, Tufan A. Duration of anti-TNF treatment in vascular Behcet's disease: better to prolong treatment? *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 Suppl 115):147.
- Yildiz N, Alkan H, Ardic F, Topuz O. Successful treatment with adalimumab in a patient with coexisting Behcet's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1511-4. doi: 10.1007/s00296-009-1104-3
- Ordahan B, Karahan AY, Dogan SC, et al. Infliximab treatment in co-existing Behcet's disease and ankylosing spondylitis case presentation. *J Rheumatol Orthop*. 2014;1:2. doi: 10.7243/2055-7000-1-2

Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейropsychическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС)

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Никишина Н.Ю.², Насонов Е.Л.^{2,3}, Ткаченко Н.П.¹, Каримова Э.Р.¹, Жумакадырова А.Ж.¹, Молдобаева А.А.¹, Джишамбаев Э.Ж.¹

¹Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²N.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
Гулазык Маликовна
Койлубаева;
makmal@rambler.ru

Contact:
Gulazik Koylubayeva;
makmal@rambler.ru

Поступила 18.06.19

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных проявлений системной красной волчанки (СКВ) с поражением нервной системы в киргизской когорте.

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

Результаты и обсуждение. Различные НПСКВ были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов. Согласно критериям ACR 1999 г. у 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, в том числе 123 (79,35%) — нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и 32 (20,65%) — периферической нервной системы (ПНС). Число очаговых и диффузных расстройств ЦНС составило 76 (61,79%) и 47 (38,21%) соответственно. У большинства больных с диффузными НПСКВ наблюдался психоз, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации (72,34%), а с очаговыми НПСКВ — цереброваскулярная болезнь (43,42%), с высокой частотой иммунологических нарушений с повышением уровня антинуклеарных антител к двуспиральной ДНК и гипоккомплементемией (95,56; 86,52 и 73,85% соответственно). У пациентов с поражением ЦНС достоверно чаще, чем при поражении ПНС, выявлялись волчаночный нефрит и гематологические нарушения (лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения), а также высокая иммунологическая активность.

Заключение. У большинства больных с диффузными НПСКВ наблюдался психоз, в виде зрительных и слуховых галлюцинаций (72,34%), а с очаговыми НПСКВ — цереброваскулярная болезнь (43,42%) с высокой частотой иммунологических нарушений. У пациентов с поражением ЦНС достоверно чаще встречались волчаночный нефрит и гематологические нарушения с высокой иммунологической активностью по сравнению с больными, имевшими поражение ПНС.

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

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейropsychическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):532–538.

CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PATIENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS (EURASIAN RENAISSANCE REGISTER)

Koylubayeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Nikishina N.Yu.², Nasonov E.L.^{2,3}, Tkachenko N.P.¹, Karimova E.R.¹, Zhumakadyrova A.Zh.¹, Moldobaeva A.A.¹, Dzishambayev E.Zh.¹

Objective: to investigate the clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) with nervous system lesions in a Kyrgyz cohort.

Subjects and methods. The prospective study enrolled 460 patients with SLE who fulfilled American College of Rheumatology (ACR) 1987 and SLICC 2012 criteria, and had been followed up at Academician M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy, from January 2012 to December 2017 according to the Eurasian RENAISSANCE Register program. The 1999 ACR classification criteria were used to evaluate the neuropsychiatric manifestations of SLE (NPSLE). A psychiatrist diagnosed neuropsychiatric disorders according to the ICD-10. A psychologist identified cognitive impairment, by using the specific Mini-Mental State Examination (MMSE) (a mini-scheme for examining a patient's mental status).

Results and discussion. Various NPSLEs were detected in 103 (22.39%) of the 460 patients. According to the 1999 ACR criteria, 103 patients were diagnosed as having 155 different NPSLEs, including 123 (79.35%) patients who had central nervous system (CNS) disorders and 32 (20.65%) with peripheral nervous system (PNS) damages. There were 76 (61.79%) focal 47 (38.21%) diffuse CNS disorders. Most patients with diffuse NPSLEs were observed to have psychosis, the main manifestations of which were visual and auditory hallucinations (72.34%). The patients with focal NPSLEs had cerebrovascular disease (43.42%) with increase of level of antinuclear antibodies, antibodies against double-stranded DNA and hypocomplementemia (95.56, 86.52, and 73.85%, respectively). Patients with CNS lesions were significantly more likely than those with PNS to have lupus nephritis and hematological disorders (leukopenia, lymphopenia, and thrombocytopenia), as well as high immunological activity.

Conclusion. Most patients with diffuse NPSLEs were observed to have psychosis with visual and auditory hallucinations (72.34%), and those with focal NPSLEs had cerebrovascular disease (43.42%) with a high frequency of immunological disorders. Lupus nephritis and hematological disorders with high immunological activity were significantly more common in patients with CNS lesions than in those with PNS ones.

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

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus in patients with neuropsychiatric disorders (Eurasian RENAISSANCE register). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):532-538 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-532-538

Поражение нервной системы различной степени выраженности при системной красной волчанке (СКВ) наблюдается в 25–75% случаев, а у 39–50% больных оно может быть первым проявлением заболевания [1–4]. Некоторые исследования свидетельствуют о высокой вероятности вовлечения нервной системы почти у половины пациентов с СКВ в течение всего периода болезни [5]. Симптомы нейropsychических проявлений (НП), связанных с СКВ (НПСКВ), могут варьировать от легких очаговых или умеренно выраженных диффузных изменений до острых, угрожающих жизни состояний.

Все известные на данный момент НП, встречающиеся при СКВ, сводятся к 19 нозологическим формам, выделенным Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1999 г. [6].

Диагностика НПСКВ в реальной клинической практике затруднена из-за отсутствия специфичных лабораторных и инструментальных биомаркеров заболевания [7, 8]. Поэтому комплексное изучение клинико-лабораторных и инструментальных проявлений НПСКВ может способствовать их ранней диагностике и разработке эффективных методов лечения.

Цель исследования — анализ клинико-лабораторных проявлений СКВ с поражением нервной системы в киргизской когорте больных.

Материал и методы

В исследование включено 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующих диагностическим критериям ACR 1997 г. [9] и SLICC 2012 г. [10], госпитализированных в клинику Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (НЦКТ) в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Те или иные НПСКВ были выявлены у 103 (22,39%) пациентов. НП выявлялись при клиническом осмотре психиатром, неврологом и невропатологом и верифицировались согласно классификации нейropsychических расстройств и нарушений по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Для нейровизуализации головного мозга проводили магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) без контрастирования. Признаки периферической невропатии определялись с помощью электромиографии (ЭНМГ) верхних и нижних конечностей.

Когнитивные нарушения (КН) выявлялись при осмотре психологом с применением специфического теста Mini-Mental State Examination (MMSE).

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

Скрининговое иммунологическое исследование с иммуноблотом «ЛИА-Мат 17» было проведено у 59 (57,28%)

из 103 больных с НПСКВ. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследованы у 89 (86,41%), компоненты комплемента (С3, С4) методом иммунонефелометрического анализа (ИНФА) — у 65 (63,11%) из 103 пациентов с НПСКВ. Антифосфолипидные антитела (аФЛ) с определением волчаночного антикоагулянта (ВА), ложноположительной реакции Вассермана (ЛПВРЛ), уровней антител к кардиолипину (аКЛ) IgG-, IgM-изотипов, антител к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ) IgG-, IgM-изотипов исследовались всего у 39 (37,86%) пациентов. Определение антиядерных антител (АНА) на клеточной линии Hep2 методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) проводилось у 45 (43,69%) из 103 больных. Всем пациентам также выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование: клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование функции почек, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, рентгенография.

В связи с отсутствием в республике возможности проведения биопсии почек с определением морфологического типа волчаночного нефрита (ВН) была использована клиническая классификация вариантов ВН по И.Е. Тареевой [12]. Для выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (2013), согласно которой выделяют 6 стадий ХБП [13]. Градации СКФ рассчитывались в мл/мин/1,73 м²: С1 (>90 мл/мин/1,73 м²) — нормальная, С2 (60–89 мл/мин/1,73 м²) — незначительно сниженная, С3а (45–59 мл/мин/1,73 м²) — умеренно сниженная, С3б (30–44 мл/мин/1,73 м²) — существенно сниженная, С4 (15–29 мл/мин/1,73 м²) — резко сниженная, С5 (<15 мл/мин/1,73 м²) — терминальная почечная недостаточность. Оценка протеинурии в суточном анализе мочи проводилась по следующим критериям: А1 (<150 мг/сут) — норма или незначительное повышение, А2 (150–300 мг/сут) — значительно повышенная, А3 (>500 мг/сут) — высокая и очень высокая.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США), критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$. Переменные с непараметрическим распределением представлены в виде медианы с интерквартильным разбросом [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между группами определялось с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов были женщины — 91 (88,35%) из 103, в возрасте от 25 до 40 лет (медиана — 30 [25; 40] лет), преимущественно киргизской национальности — 83 (80,58%), с небольшой давностью заболевания (медиана

на — 2,0 [0,6; 7,0] года). У 54 (52,4%) больных длительность СКВ не превышала 2 лет. Острый вариант течения СКВ был у 56 (54,37%) пациентов, причем в 31 случае (30%) поражение НС приходилось на дебют заболевания (30%). Подострое и хроническое течение болезни выявлялось у 24 (23,30%) и у 23 (23,33%) больных соответственно. Наиболее часто регистрировалась очень высокая и высокая активность заболевания — у 51 (49,52%) и 36 (34,95%) пациентов соответственно, о чем свидетельствует высокое среднее значение индекса активности SLEDAI-2K (20,32±9,48), который варьировал от 2 до 42 баллов. У 11 (10,68%) больных была умеренная и у 5 (4,85%) — низкая активность СКВ; с ремиссией не было ни одного больного.

На момент обследования иммунологические нарушения были выявлены у 99 (96,12%) из 103 больных. Скрининговое иммунологическое исследование с использованием «ЛИА-Мат 17» выявило повышение уровней антител к Sm-антигену с полипептидом D1 у 35 (59,32%) и SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La-антигенам у 30 (50,85%) из 59 обследованных пациентов. У 28 (80%) из 35 позитивных по антителам к SmD1-антигену больных отмечалось поражение центральной (ЦНС), а у 7 (20%) — периферической (ПНС) нервной системы. Высокий уровень анти-ДНК выявлен у 77 (86,52%) из 89 пациентов, дефицит C3-, C4-компонентов комплемента — у 48 (73,85%) из 65 обследованных больных. Прямая реакция Кумбса была положительной у 11 (35,48%) из 31 обследованного больного (у 9 из них было поражение ЦНС и у двух — ПНС).

АНА выявлены у 43 (95,56%) из 45 обследованных больных с НПСКВ; 12 (30,77%) из 39 обследованных пациентов с НПСКВ были позитивны по аФЛ, наличие которых ассоциировалось с АФС; 9 (75%) из 12 больных с аФЛ имели поражение ЦНС, а остальные 3 (25%) — ПНС.

У 71 (68,93%) из 103 больных с НПСКВ наблюдалось поражение ЦНС, у 32 (31,07%) — ПНС и у 4 (3,88%) выявлялось сочетанное поражение ЦНС и ПНС.

Согласно критериям ACR (табл. 1) у 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, из них 123 (79,35%) — со стороны ЦНС и 32 — ПНС (20,65%). Число очаговых и диффузных расстройств ЦНС составило 76 (61,79%) и 47 (38,21%) соответственно; 33 из 76 (43,4%) очаговых НП были связаны с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), которая была чаще представлена дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) — у 30 (90,91%), реже — ишемическим инсультом в бассейне (СМА) слева (n=2) и транзиторной ишемической атакой (n=1). Среди 47 диффузных НПСКВ преобладали нейропсихические расстройства по типу психоза, наблюдавшегося в 34 случаях (72,3%), его основными проявлениями были зрительные и слуховые галлюцинации.

Анализ клинико-лабораторных проявлений СКВ выявил следующие

особенности течения заболевания у наблюдавшихся пациентов с НПСКВ (табл. 2).

Таблица 1 Частота НПСКВ у пациентов с поражением ЦНС

НПСКВ по критериям ACR (1999)	Число больных, n (%)
Очаговые НПСКВ	76 (61,79)
1. Асептический менингоэнцефалит	1 (1,32)
2. Цереброваскулярная болезнь:	33 (43,42)
ДЭП	30 (90,91)
ишемический инсульт в бассейне СМА слева	2 (6,06)
транзиторная ишемическая атака	1 (3,03)
3. Демиелинизирующий синдром	15 (19,74)
4. Головные боли, не купирующиеся наркотическими анальгетиками	0
5. Двигательные нарушения (хорея)	0
6. Миелопатия	7 (9,21)
7. Судороги и судорожные расстройства	20 (26,31)
Диффузные НПСКВ	47 (38,21)
8. Острое нарушение сознания (делирий)	2 (4,26)
9. Тревожные состояния	2 (4,26)
10. КН	6 (12,76)
11. Расстройства настроения	3 (6,38)
12. Психоз:	34 (72,34)
зрительный	10 (29,41)
слуховой	8 (23,53)
слуховой + зрительный	16 (47,06)

Примечание. Процент очаговых и диффузных НП у пациентов с СКВ высчитывался из всех 123 случаев, процент отдельных видов очаговых и диффузных НП — из 76 и 47 случаев соответственно, процент отдельных проявлений — из общего количества соответствующих НП.

Таблица 2 Клинико-иммунологические особенности СКВ у больных с поражением нервной системы

Вариант поражения нервной системы	n (%)	Другие проявления СКВ (%)	Иммунологические нарушения (%)
Менингоэнцефалит	1 (0,9)	Эритема, стоматит, серозит, алоpecia	Анти-ДНК, снижение уровней C3/C4, анти-Sm
Цереброваскулярная болезнь	33 (43)	Эритема (70); нефрит (67); серозит (64); стоматит (36); алоpecia (45); лихорадка (70); лейкопения, лимфопения (51)	Анти-ДНК (79); снижение уровня C3/C4 (51); анти-Sm (43)
Демиелинизирующий синдром	15 (20)	Уртикарные высыпания (67); нефрит (80); серозит (67); лихорадка (67)	Анти-ДНК, снижение уровня C3/C4 (67)
Эписиндром	20 (26)	Эритема (60); стоматит (45); нефрит (45)	Анти-ДНК (60); снижение уровня C3/C4 (45); анти-Sm (30)
Психоз	34 (45)	Лихорадка (70); эритема (76); стоматит (59); нефрит (30)	Анти-ДНК (82); снижение уровня C3/C4 (62); анти-Sm (26)
КН	6 (13)	Нефрит (100); артрит (67); серозит (83)	Анти-ДНК (100); снижение уровня C3/C4 (50)
Мононевропатия	8 (25)	Эритема (63); полиартрит (50); неактивный нефрит (50); стоматит (50)	Анти-ДНК, снижение уровня C3/C4 (63)
Полиневропатия	15 (56)	Алоpecia (78); артрит, лихорадка (50); эритема (50); серозит (61); нефрит (22)	Анти-ДНК; снижение уровня C3/C4 (50)

Признаки асептического менингоэнцефалита выявлялись только в одном случае и сочетались с поражением кожи, язвенным стоматитом, диффузной алопецией, выпотным перикардитом и выраженными иммунологическими нарушениями. Проявления ЦВБ отмечались у 33 (43,42%) из 76 больных с очаговыми НПСКВ, которые ассоциировались с поражением кожи, почек, из них у 9 пациентов — с минимальным мочевым синдромом, у 10 — с нефротическим синдромом и у двоих — с активным мочевым синдромом, серозитом, диффузной алопецией и язвенным стоматитом, сопровождавшимися в большинстве случаев фебрильной лихорадкой и высокой иммунологической активностью. Признаки демиелинизирующего синдрома (ДС) были выявлены у 20% из 76 больных с очаговыми НПСКВ. У 12 из них (80%) обнаруживались участки демиелинизации в белом веществе головного мозга в виде единичных очагов глиоза преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах. У троих из этих пациентов отмечались КН, еще у троих выявлялись очаги лейкомаляции с элементами субатрофии извилин коры головного мозга. В данной группе у большинства пациентов выявлялось своеобразное поражение кожи в виде уртикарных высыпаний в сочетании с нефритом с активным мочевым синдромом и адгезивным перикардитом, достаточно часто сопровождавшимися фебрильной лихорадкой и высокой иммунологической активностью.

У 5 из 7 больных миелопатия с вовлечением шейного и грудного отделов спинного мозга характеризовалась нижним парапарезом, у остальных двух диагностировался поперечный миелит (ПМ). У 6 из 7 пациентов симптомы миелопатии ассоциировались с нефритом с нефротическим синдромом и высокой иммунологической активностью.

У трех больных наблюдались очаговые НПСКВ в виде генерализованных эпилептических приступов, осложнившихся у двух из них мозговой комой. Эпилептические приступы чаще сочетались с поражением кожи, язвенным стоматитом и нефритом с нефротическим синдромом, с преобладанием тяжелой ХБП. Более чем в половине случаев выявлена высокая иммунологическая активность. Своеобразие группы больных с развитием психоза заключалось в сочетании фебрильной лихорадки со значительным снижением массы тела, наличием эритематозных высыпаний, стоматита и реже поражением почек (30%), хара-

ктерным был высокий уровень анти-ДНК, выявленный у большинства больных.

Вторыми по частоте диффузными НПСКВ были выявленные у 6 пациентов КН, которые развились на фоне ишемического инсульта (n=2), затяжного психотического расстройства (n=2) и энцефаломиелопатии (n=2). У всех 6 больных с интеллектуально-мнестическими нарушениями выявлялся нефрит с повышением уровня анти-ДНК. Следует отметить высокую частоту выявления артрита мелких суставов кистей, который наблюдался у 4 из 6 пациентов.

У двух из трех больных с умеренно выраженным депрессивным синдромом диагностирован нефрит с нефротическим синдромом, в стадии ХБП С4А3, сопровождавшийся адгезивным перикардитом и высокими значениями анти-ДНК. В табл. 3 приведен сравнительный анализ клинических проявлений СКВ у пациентов с очаговым и диффузным поражением ЦНС. У пациентов с диффузными НПСКВ достоверно чаще выявлялись артрит и тромбоцитопения по сравнению с больными, имеющими очаговые НПСКВ ($p<0,05$).

Различные изменения ПНС выявлены у 32 (31,07%) из 103 пациентов с НПСКВ (табл. 4).

У 18 (56,25%) из 32 больных с поражением ПНС преобладали признаки дистальной полиневропатии нижних конечностей сенсорно-моторной формы, чаще, чем в других группах, выявлялась диффузная алопеция; у 9 из 18 больных — сочетание артрита, полисерозита и фебрильной лихорадки. Только у 4 из 18 больных был активный нефрит с нефротическим синдромом. У пациентов с поражением ПНС достоверно более редко, чем при вовлечении ЦНС, выявлялись поражение почек и гематологические нарушения (табл. 5).

Обсуждение

Диагностика и дифференциальная диагностика поражения нервной системы при СКВ является весьма трудной задачей [14, 15]. Поражение ЦНС встречается гораздо чаще, чем ПНС. Так, по данным крупного международного исследования, включавшего 890 больных СКВ, у 271 из них было диагностировано 407 различных НПСКВ, причем поражение ЦНС отмечалось в 93%, а вовлечение ПНС — только в 7% случаев. При этом частота диффузных и очаговых расстройств ЦНС составляла 78 и 22% соответственно [16]. В нашей когорте у 103 больных с поражением нервной системы было диагностировано 155 различных НПСКВ, 123 (79,35%) из них — со стороны ЦНС и 32 — ПНС (20,65%). Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила 61,79 и 38,21% соответственно. У пациентов с диффузными НПСКВ достоверно чаще выявлялся артрит с тромбоцитопенией, чем при наличии очаговых НПСКВ. ЦВБ — достаточно редкое проявление НПСКВ, ее частота, по разным данным, колеблется от 7 до 12% [17–20]. Клиническими проявлениями ЦВБ могут быть инсульт, очаговая ишемия, тромбоз венозного синуса. У наблюдаемых нами пациентов ЦВБ

Таблица 3 Сравнительный анализ клинических проявлений СКВ у пациентов с очаговым и диффузным поражением ЦНС

Клинические проявления СКВ у пациентов с НПСКВ	Очаговые НПСКВ (n=76), n (%)	Диффузные НПСКВ (n=47), n (%)	p
Поражение кожи	49 (64,47)	31 (65,96)	нд
Изъязвления полости рта	27 (35,53)	23 (48,94)	нд
Алопеция	35 (46,05)	25 (53,19)	нд
Артрит	24 (31,58)	24 (51,06)	<0,05
Серозиты	50 (65,79)	27 (57,45)	нд
Поражение почек	54 (71,05)	36 (76,60)	нд
Гемолитическая анемия	2 (2,63)	2 (4,25)	нд
Лейкопения/лимфопения	40 (52,63)	30 (63,83)	нд
Тромбоцитопения	6 (7,90)	11 (23,40)	<0,001

Примечание. нд — различия не достоверны.

(43,42%) проявлялась преимущественно ДЭП (90,91%), редко — ишемическим инсультом в бассейне СМА слева (6,06%) и транзиторной ишемической атакой (3,03%). Симптомы ЦВБ чаще ассоциировались с волчаночным дерматитом (69,70%), нефритом (66,67%) и серозитом (63,64%), сопровождавшимися иммунологической активностью с повышением уровня анти-ДНК, антител к SmD1-антигену, гипокомплементемией (78,79; 42,42 и 51,51% соответственно). Вторыми по частоте из очаговых НПСКВ были генерализованные тонико-клонические судороги (26,31%), с развитием мозговой комы у трех пациентов. Эпиприступы чаще сочетались с СКВ (60%), язвенным стоматитом (45%), нефритом с нефротическим синдромом (45%), с повышением уровня анти-ДНК (60%) и антителами к SmD1-антигену (30%), дефицитом С3-, С4-компонентов комплемента (45%); следующим по частоте был ДС (19,74%), при котором выявлялись очаги глиоза преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах. В данной группе больных в 66,67% случаев наблюдались уртикарные высыпания в сочетании с нефритом с активным мочевым синдромом (80%), адгезивный перикардит (66,67%), сопровождавшийся фебрильной лихорадкой (66,67%) и высокой иммунологической активностью (66,67%). Психоз, связанный с СКВ, — редкое (2,5–8%), но в большинстве случаев очень яркое НПСКВ [21]. Предикторами развития психоза у пациентов с СКВ могут быть высокая иммунологическая активность, волчаночный дерматит и поражение слизистых оболочек [22]. Симптомы психоза в нашей когорте больных наблюдались в 72,34% случаев, в виде слуховых и зрительных галлюцинаций, которые в большей степени ассоциировались с СКВ (76,47%), язвенным стоматитом (58,82%), нефритом с нефротическим синдромом (29,41%), с повышением уровня анти-ДНК (82,35%), антител к SmD1-антигену (26,47%), дефицитом С3-, С4-компонентов комплемента (61,76%). По данным литературы, наиболее часто встречающимися нейропсихическими расстройствами являются тревожно-депрессивные (28–40%), тревожные состояния (24–70%) и расстройства адаптации с тревожной и депрессивной симптоматикой (19–46%) [23–25]. Тревожно-депрессивные расстройства были выявлены всего у 5 наших больных. Расстройства настроения у трех пациентов в виде умеренно выраженного депрессивного синдрома проявлялись на фоне нефрита с нефротическим синдромом, а у остальных двух больных были связаны с поражением различных отделов ЦНС. По данным некоторых исследований, наиболее частым психическим расстройством у больных СКВ являются КН (встречаются у 75–80% больных), которые коррелируют с активностью заболевания, длительностью вовлечения ЦНС и при своевременной терапии могут быть обратимыми [26, 27]. Часто они обусловлены наличием депрессии, адекватная терапия которой приводит к восстановлению когнитивных функций [28]. Однако в случаях очагового поражения и/или атрофии коры головного мозга КН необратимы и неуклонно прогрессируют. Наличие КН, как правило, ассоциируется с высо-

Таблица 4 Варианты поражения ПНС у пациентов с НПСКВ (n=32)

Признаки поражения ПНС по критериям АСР (1999)	Количество больных, n (%)
1. ОВДП (синдром Гийена–Барре)	1 (3,12)
2. Автономные расстройства:	3 (9,38)
синкопальные состояния	2
колебания АД (артериальная гипотензия)	1
3. Мононевропатии	8 (25,0)
3.1. Единственного нерва:	5
большеберцового нерва	1
малоберцового нерва	2
подошвенного нерва	2
3.2. Множественная:	3
ЛСПН	1
ЛСБН	1
СЛН	1
4. Миастения гравис	0
5. ЧМН:	2 (6,25)
тройничного нерва	1
лицевого нерва	1
6. Плексопатия	0
7. Полиневропатии	18 (56,25)

Примечание. АД — артериальное давление, ЛСПН — локтевой, срединный и локтевой нервы, ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ЛСБН — локтевой, срединный и большеберцовый нервы, СЛН — срединный и локтевой нервы, ЧМН — черепно-мозговые невралгии. Только у 4 из 8 пациентов с мононевропатиями выявлялись другие клинические проявления СКВ — неактивный нефрит, поражение кожи, суставов, слизистых оболочек, с повышением уровня анти-ДНК и гипокомплементемией у 5 из 8. Поражение ЧМН выявлено только у двух больных в виде невралгии тройничного и лицевого нервов, с доминированием у них суставного синдрома.

ким уровнем аФЛ и наличием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе [29–31]. КН были диагностированы всего у 6 (12,76%) наших пациентов: развивались на фоне острого психоза у двоих, энцефаломиелопатии — у двоих и ишемического инсульта — у двоих больных, имевших также нефрит (100%), экссудативный плеврит (83,34%), артрит (66,67%) с повышением уровня анти-ДНК и снижением содержания С3-, С4-компонентов комплемента (50%). Миелопатия — редкий синдром поражения нервной системы при СКВ, частота ее выявления не превышает 3% [32]. Наиболее распространенное клиническое проявление миелопатии — острый ПМ. Рецидивы ПМ могут наблюдаться через несколько

Таблица 5 Сравнительный анализ клинических проявлений СКВ у пациентов с поражением ЦНС и ПНС, n (%)

Клинические проявления СКВ	Пациенты с поражением ЦНС (n=123)	Пациенты с поражением ПНС (n=32)	p
Поражение кожи	80 (65,04)	18 (56,25)	нд
Поражение слизистых оболочек	50 (40,65)	11 (34,38)	нд
Алопеция	60 (48,78)	20 (62,50)	нд
Артрит	48 (39,02)	16 (50,0)	нд
Серозиты	77 (62,60)	18 (56,25)	нд
Поражение почек	90 (73,17)	15 (46,88)	<0,005
Гемолитическая анемия	4 (3,25)	1 (3,12)	нд
Лейкопения/лимфопения	70 (56,91)	8 (25,0)	<0,001
Тромбоцитопения	17 (13,82)	0	<0,02

месяцев после первой атаки у 21–55% больных, чаще у нелеченых пациентов или получавших неадекватно низкие дозы ГК [33]. Синдром миелопатии у наблюдавшихся нами больных диагностировался в небольшом проценте случаев (9,21%). Он проявлялся тетра- и парапарезами с нарушением функции тазовых органов (71,43 и 28,57% соответственно). У двоих из этих больных выявлялся ПМ, острого течения у одного и рецидивирующего — у другого. Симптомы миелопатии в 85,71% случаев ассоциировались с тяжелым поражением почек по типу нефротического синдрома, с высокой иммунологической активностью (повышением уровня анти-ДНК). Частота поражения ПНС при СКВ колеблется, по данным разных авторов, от 7,4 до 91% [34–36]. У этих пациентов описаны хроническая или подострая симметричная дистальная сенсорная (40,3%), сенсорно-моторная (34,3%) полиневропатия или острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП; 2,7%), острая или подострая мононевропатия (3%), множественная невропатия, поражение черепных нервов (61%), в том числе бульбарный парез (4%) [37, 38]. В нашей когорте частота поражения ПНС составила 31,07%, в половине случаев по типу дистальной полиневропатии нижних конечностей сенсорно-моторной формы (56,25%), реже — мононевропатии верхних и нижних конечностей (25,0%). В одном случае (3,12%) была выявлена ОВДП по типу Гийена–Барре. Автономные расстройства, характеризовавшиеся синкопальными состояниями и артериальной

гипотензией, наблюдались всего в 9,38% случаев. Патология черепно-мозговых нервов в виде неврита тройничного и лицевого нервов диагностировалась у ограниченного числа пациентов (6,25%). У пациентов с поражением ПНС достоверно реже наблюдались волчаночный нефрит и гематологические нарушения (лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения), чем у больных с поражением ЦНС.

Заключение

Таким образом, в киргизской когорте НПСКВ ассоциировались с острым течением болезни, как правило, развивались в первые месяцы от ее начала, у 1/3 больных возникали в дебюте, сопровождалась высокой клинико-лабораторной активностью, обусловленной сочетанным поражением различных органов и систем и иммунологическими нарушениями.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81 [Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81 (In Russ.)].
- Vivaldo JF, de Amorim JC, Julio PR, et al. Definition of NPSLE: Does the ACR Nomenclature Still Hold? *Front Med (Lausanne)*. 2018 May;31(5):138. doi: 10.3389/fmed.2018.00138. eCollection 2018.
- Иванова ММ, Близняк ОИ, Тодау ФИ, Туманова АА. Поражение центральной нервной системы при системной красной волчанке. Клиническая медицина. 1989;(2):93–7 [Ivanova MM, Bliznyuk OI, Todau FI, Tumanova AA. Damage to the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(2):93–7 (In Russ.)].
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):265–73. doi: 10.1002/art.22305
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Medicine*. 2015;13:48. doi: 10.1186/s12916-015-0269-9
- The American of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Иванова ММ, Близняк ОИ, Шекутьев ГА, Пушкова ОВ. Диагностика поражения центральной нервной системы у больных системной красной волчанкой. Клиническая ревматология. 1991;(4):6–8 [Ivanova MM, Bliznyuk OI, Shchekut'ev GA, Pushkova OV. Diagnosis of central nervous system damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1991;(4):6–8 (In Russ.)].
- Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, van der Mast RC, et al. Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2118–26. doi: 10.3899/jrheum.120545
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
- Тареева ИЕ, Янушкевич ТН. Волчаночный нефрит у мужчин и женщин. Ревматология. 1985;(2):14–6 [Tarееva IE, Yanushkevich TN. Lupus nephritis in men and women. *Revmatologiya*. 1985;(2):14–6 (In Russ.)].
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3 Suppl:1–150.
- Zhang X. A study of effects of estrogen receptor and contrasuppressor T cell subtype in pathogenesis of SLE. *Rev Esp Rheum*. 1993;20:420.
- Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, et al. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs*. 2016;76:459–83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):265–73. doi: 10.1002/art.22305
- Everett CM, Graves TD, Lad S, et al. Aggressive CNS lupus vasculitis in the absence of systemic disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:107–9. doi: 10.1093/rheumatology/kem264

18. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:337-69. doi: 10.1097/00005792-196807000-00002
19. Kleinig TJ, Koszyca B. Fulminant leucocytoclastic brainstem vasculitis in a patient with otherwise indolent systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:486-90. doi: 10.1177/09612033080101548
20. Rizos T, Siegelin M, Hähnel S, et al. Fulminant onset of cerebral immunocomplex vasculitis as first manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2009;18:361-3. doi: 10.1177/0961203308097448
21. Rowshani AT, Remans P, Rozemuller A, Tak PP. Cerebral vasculitis as a primary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:784-6. doi: 10.1136/ard.2004.026542
22. Gerli R, Caponi L, Tincani A, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2002;41:1357-66. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1357
23. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):229-44. doi: 10.1053/berh.2001.0223
24. Purandare KN, Wagle AC, Parker SR. Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1999;92:283-6. doi: 10.1093/qjmed/92.5.283
25. Kakati S, Barman B, Ahmed SU, Hussain M. Neurological manifestations in systemic lupus erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *J Clin Diagn Res Int Med Sect*. 2017;11(01):OC05-OC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23773.9280
26. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int*. 2018 May 29;2548142. doi: 10.1155/2018/2548142
27. Szymrka M, Pokryszko-Dragan A, Slotwinski K, et al. Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jul 2. doi: 10.17219/acem/76711
28. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology*. 2002;58:1214-20. doi: 10.1212/WNL.58.8.1214
29. Mikdashi J, Handwerger B. Predictors of neuropsychiatric damage systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *J Rheumatol*. 2004;43:1555-60. doi: 10.1093/rheumatology/keh384
30. Mok CC, Mak A, Chu WP, et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:218-24. doi: 10.1097/01.md.0000170022.44998.d1
31. Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R, et al. Association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus*. 1999;8:444-8. doi: 10.1177/096120339900800606
32. Lukjanowicz M, Brzosko M. Myelitis in the course of systemic lupus erythematosus. *Polskie Arch Med Wew*. 2009;119(1-2):67-72. doi: 10.20452/pamw.608
33. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, et al. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci*. 2004;9:1483-99. doi: 10.2741/1351
34. Toledano P, Orueta R, Rodriguez-Pinto I, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):750-5. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.011
35. Saigal R, Bhargav R, Goyal L, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: Clinical and electrophysiological properties and their association with disease activity parameters. *J Assoc Phys India*. 2015 Dec;63(12):15-9.
36. Huynh C, Ho SL, Fong KY, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(2):164-8. doi: 10.1097/00004691-199903000-00010
37. Лайсэк РП, Левинсон АИ. Невропатии при заболеваниях соединительной ткани. Заболевания периферической нервной системы: Пер. с англ. Москва: Медицина; 1987. 280 с. [Laysek RP, Levinson AI. *Nevropatii pri zabolevaniyakh soedinitel'noy tkani. Zabolevaniya perifericheskoy nervnoy sistemy* [Neuropathy in connective tissue diseases. Peripheral Nervous System Diseases]. Moscow: Meditsina; 1987. 280 p. (In Russ.)].
38. Mondelli M, Romano C, Porta P, Rossi A. Electrophysiological evidence of «nerve entrapment syndromes» and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis. *J Neurol*. 1995;242:185-94. doi: 10.1007/BF00919590

Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Конева О.А.,
Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Гарзанова Л.А.

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

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

Контакты:
Рушана Ульфатовна Шаяхметова;
rushick@rambler.ru

Contact:
Rushana Shayakhmetova;
rushick@rambler.ru

Поступила 23.01.19

Среди пациентов, соответствующих критериям системной склеродермии (ССД), имеется подгруппа больных, у которых не выявляются специфичные для ССД антиядерные антитела, но имеются антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1RNP). Клиническое значение этого вида антиядерных антител при ССД не ясно. Наличие анти-U1RNP представляет большой интерес, так как они не только присутствуют при других ревматических заболеваниях, но и рассматриваются как маркер смешанного заболевания соединительной ткани.

Цель исследования — выявить частоту анти-U1RNP у больных ССД и дать клиническую и лабораторную характеристику больных, позитивных по этим антителам.

Материал и методы. Обследовано 330 больных, соответствующих критериям ССД (ACR/EULAR 2013), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г. Анти-U1RNP определялись иммуноферментным методом (референсные значения 0–25 Ед/мл).

Результаты и обсуждение. Анти-U1RNP обнаружены у 65 (19,7%) больных ССД (85% были высокопозитивными, 15% — низкопозитивными). Группа включала 8 мужчин и 57 женщин, средний возраст — 46 ± 14 лет. Давность болезни составила $11 \pm 7,9$ года. Поражение кожи было минимальным, 59 (91%) больных имели лимитированную форму болезни с наличием отека кистей (склередема) в 40% и склеродактилии — в 60% случаев. Феномен Рейно присутствовал у всех больных. В половине случаев наблюдались периферические ишемические нарушения: дигитальные рубчики и/или язвочки (43%), а также некрозы и язвы других локализаций, которые встречались относительно редко (8%). Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) было обнаружено в 63% случаев. Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ≥ 40 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено в 26% случаев и преимущественно ассоциировалось с наличием ИПЛ, у трех больных была подтверждена легочная артериальная гипертензия. Поражение пищевода было обнаружено у 61% пациентов. У трети больных имелись признаки склеродермической кардиопатии. Особенностью группы являлось частое поражение опорно-двигательного аппарата: суставов (артралгии и/или синовиты в 65% случаев) и мышц (миопатия слабой или умеренной степени выраженности у 43% больных). Нередко повышались СОЭ и уровень С-реактивного белка. Частым было сочетание с синдромом Шегрена (у трети больных). Не было зафиксировано ни одного случая склеродермической почки, средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин, однако у 17% больных скорость клубочковой фильтрации была ниже 80 мл/мин/м². Все больные были позитивны по антинуклеарному фактору (Нер-2), кроме того, выявлялись ревматоидный фактор (22%), антитела к Ro/SS-A (41%), La/SS-B (18%), двуспиральной ДНК (42%), Scl70 (7%), антицентрмерным антителам (9%); 39 из 55 (71%) высокопозитивных по анти-U1RNP больных соответствовали критериям смешанного заболевания соединительной ткани, предложенным R. Kasukawa и соавт. (1987).

Заключение. Проведенное исследование позволяет обсуждать наличие особого фенотипа ССД, отличающегося своеобразными клиническими проявлениями на фоне гиперпродукции анти-U1RNP.

Ключевые слова: системная склеродермия; антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1RNP).

Для ссылки: Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Конева О.А. и др. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):539–544.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS POSITIVE FOR ANTI-RIBONUCLEOPROTEIN ANTIBODIES

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A.

Among the patients fulfilling the criteria for systemic sclerosis (SS), there is a subgroup without SS-specific antinuclear antibodies, but positive for anti-ribonucleoprotein (anti-U1 RNP) antibodies. The clinical significance of this type of antinuclear antibodies in SS is not clear. The presence of anti-U1 RNP antibodies is of great interest, since they are not only present in other rheumatic diseases, but are also considered as a marker for mixed connective tissue disease.

Objective: to reveal the frequency of anti-U1RNP antibodies in patients with SS and to provide the clinical and laboratory characteristics of patients positive for these antibodies.

Subjects and methods. 330 patients who fulfilled the 2013 ACR/EULAR criteria for SS and had been followed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2012 to 2017 were included. Anti-U1 RNP were determined by enzyme immunoassay (reference values: 0–25 U/ml).

Results and discussion. Anti-U1RNP were detected in 65 (19.7%) patients with SS (85% of patients were highly positive; 15% were low-positive). The group included 8 men and 57 women; their mean age was 46 ± 14 years. The disease duration was 11 ± 7.9 years. Skin lesions were minimal; 59 (91%) patients had a limited form of the disease with swelling in the hands (scleredema) in 40% of cases and sclerodactyly in 60%. Raynaud's phenomenon was present in all the patients. One-half of the cases were observed to have peripheral ischemic disorders: digital scars and/or sores (43%), as well as necroses and ulcers of other sites, which were relatively rare (8%). Interstitial lung disease (ILD) was identified in 63% of cases. Elevated pulmonary artery systolic pressure (PASP) ≥ 40 mm Hg, as shown by echocardiography, was detected in 26% of cases and was associated mainly with the presence of ILD; pulmonary arterial hypertension was confirmed in three patients. Esophageal lesions were found in 61% of patients. One-third of patients had signs of scleroderma cardiopathy. The feature of the group was the common involvement of the locomotor system: joints with arthral-

gia and/or synovitis in 65% and muscles with mild and moderate myopathy in 43%. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein levels were frequently elevated. The concurrence with Sjögren's syndrome was common (in one-third of patients). None case of scleroderma renal disease was recorded; the mean values of kidney function were within the normal range; however, the glomerular filtration rate was lower than 80 ml/min/m² in 17% of patients. All the patients were positive for antinuclear factor (HEp-2); in addition, there was rheumatoid factor (22%), antibodies against Ro/SS-A (41%), La/SS-B (18%), double-stranded DNA (42%), Scl70 (7%), and anticentromere antibodies (9%); 39 out of the 55 (71%) patients who were highly anti-U1 RNP-positive fulfilled the mixed connective tissue disease criteria proposed by R. Kasukawa et al. (1987).

Conclusion. The investigation allows one to discuss of the presence of a special phenotype of SS, which is characterized by peculiar clinical manifestations in the presence of anti-U1 RNP overproduction.

Keywords: systemic sclerosis; anti-ribonucleoprotein (anti-U1 RNP) antibodies.

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with systemic sclerosis positive for anti-ribonucleoprotein antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):539-544 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, аутоиммунная патология и избыточное фиброобразование [1].

Наличие антител (АТ) к различным аутоантигенам — характерная черта ССД [2, 3], при которой обнаруживаются как высокоспецифичные, так и неспецифические антиядерные АТ. Специфичные для ССД аутоантитела (аутоАТ) представлены гетерогенной группой АТ, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (центромерами, топоизомеразой I, РНК-полимеразой III и др.) Существенно, что продукция определенного типа специфичных для ССД аутоАТ является эксклюзивной для каждого пациента и у одного больного редко обнаруживаются два типа таких аутоАТ и более. Доминирующий тип аутоАТ сохраняется на всем протяжении болезни, новые типы, как правило, не появляются [4].

Наиболее подробно описаны субтипы ССД, позитивные по антителам к топоизомеразе I (анти-Scl70), антицентромерным антителам (АЦА) и антителам к РНК-полимеразе III (анти-РНКП III), встречающиеся более чем у 80% всех больных ССД [3]. Наличие анти-Scl70 (частота 10–40%) ассоциируется с диффузной формой болезни и высоким риском развития интерстициального поражения легких (ИПЛ), в то время как АЦА (частота 16–39%) чаще встречаются при лимитированной форме и ассоциируются с повышенным риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Для пациентов с гиперпродукцией анти-РНКП III характерны быстрое прогрессирование уплотнения кожи и наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза [5], сопровождающегося высокой смертностью, а также ассоциация с онкопатологией [6, 7].

Среди пациентов, соответствующих классификационным критериям ССД и не имеющих специфичных для ССД антиядерных АТ (несмотря на присутствие антинуклеарного фактора — АНФ), существует подгруппа больных, позитивных по АТ к U1-рибонуклеопротейну (анти-U1РNP), частота выявления которых варьирует от 5 до 30% [8–16].

Не являясь строго специфичными для ССД, анти-U1РNP встречаются и при других ревматических заболеваниях (РЗ): системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), полимиозите/дерматомиозите (ПМ/ДМ) [17–22]. Так, при СКВ анти-U1РNP выявляются в 13–40% случаев и ассоциируются с более мягким течением заболевания [23–25], при ДМ/ПМ анти-U1РNP встречаются у 15% больных и ассоциируются с феноменом Рейно, артритом, склеродактилией и хорошим ответом на глюкокортикоиды (ГК) [26]. При РА позитивность по ан-

ти-U1РNP встречается редко (в 3% случаев) [27]. Особенности течения системного иммуновоспалительного заболевания у пациентов с гиперпродукцией анти-U1РNP послужили основанием для создания гипотезы о смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ), а высокий титр анти-U1РNP было предложено считать иммунологическим маркером этой болезни [28]. Имеющиеся данные об особенностях больных, позитивных по анти-U1РNP, в частности, более благоприятные течение и прогноз заболевания по сравнению с анти-U1РNP-негативными пациентами, хороший ответ на терапию ГК [29, 30], позволяют предположить, что наличие этих аутоАТ является маркером особого варианта ССД и указывает на необходимость более детального изучения этой группы больных.

Целью данной работы было изучить частоту анти-U1РNP при ССД, дать клиническую и лабораторную характеристику больных, позитивных по этим АТ.

Материал и методы

В исследование вошли 330 больных, удовлетворяющих критериям ССД [31] и госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г.

При осмотре больных оценивалось поражение кожи (уплотнение с определением кожного счета по модифицированной методике Rodnan [32], наличие отека кистей, кожных сыпей), сосудов (феномен Рейно, дигитальные рубчики, язвочки, язвы других локализаций), суставов (артралгии/синовиты), мышц (мышечные боли, мышечная сила, определявшаяся с использованием мануального мышечного тестирования — MMT8, IMACS FORM 04) [33]. Всем пациентам проводилось стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям, принятым в Российской Федерации.

Инструментальные методы исследования. Для выявления патологии сердца проводилась электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Поражение сердца диагностировали при наличии изменений по данным ЭКГ и ЭхоКГ, включая нарушения ритма (НРС) и проводимости сердца (НПС), диастолическую дисфункцию левого желудочка. Диагноз ИПЛ устанавливался по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки или рентгенографии органов грудной клетки. Выполнялась также эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), капилляроскопия ногтевого ложа. По показаниям для подтверждения первично-мышечного повреждения больным проводилась электронейромиография (ЭНМГ). Катетеризация правых отделов сердца была проведена четырем больным, у троих из которых была подтверждена легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле СКД-EPI. Для подтверждения синдрома Шегрена (СШ) проводились

офтальмологическое исследование (тест Ширмера), консультация стоматолога (сиалометрия, при показаниях – сиалография, биопсия слюнных желез).

Лабораторные методы обследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, стандартный биохимический анализ крови, определение креатинфосфокиназы (КФК), АНФ на Нер2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США; верхняя граница нормы – ВГН – менее 1/160); анти-Sc170 (ВГН 25,0 Ед/мл); АЦА (ВГН 10,0 Ед/мл); анти-U1РНП (ВГН 25,0 Ед/мл) – с помощью коммерческих наборов реактивов Orgentec (Германия). Высокопозитивным считали повышение уровня анти-U1РНП >3 ВГН, низкопозитивным – <3 ВГН (>75 и <75 Ед/л соответственно).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), применялись методы описательной статистики, непараметрические методы.

Результаты

Из 330 больных ССД 65 были позитивны по анти-U1РНП (85% – высокопозитивны и 15% – низкопозитивны). Большинство из них были женского пола (соотношение женщин и мужчин 8:1), среднего возраста, с достаточно большой длительностью заболевания. Подавляющее большинство больных имели лимитированную форму болезни (табл. 1).

Таблица 1 Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП (n=65)

Параметр	Значение
Возраст, годы, М±δ	46±14
Пол, n (%):	
мужчины	8 (12)
женщины	57 (88)
Общая длительность заболевания, годы, М±δ	11±7,9
Срок от начала феномена Рейно, годы, М±δ	10±7,5
Срок от первого не-Рейно признака, годы, М±δ	9±7,0
Форма заболевания, n (%):	
лимитированная	59 (91)
диффузная	6 (9)

Таблица 2 Соответствие больных, позитивных по анти-U1РНП, классификационным критериям ССД

Классификационные критерии ССД	Число больных, n (%)
Проксимальная склеродермия	6 (9)
Уплотнение и утолщение кожи пальцев:	
склередема	26 (40)
склеродактилия	39 (60)
Дигитальная ишемия:	
дигитальные рубчики	28 (43)
дигитальные язвочки	8 (12)
Телеангиэктазии	32 (49)
Капилляроскопические изменения	63 (97)
ЛАГ или ИПЛ	42 (65)
Феномен Рейно	65 (100)
ССД-специфические АТ (АЦА, анти-Sc170, анти-РНКПIII)	10 (15)

Больные, позитивные по анти-U1РНП, имели достоверный диагноз ССД и соответствовали классификационным критериям ССД. Средняя длительность заболевания составляла около 10 лет, т. е. пациенты были обследованы в период полностью сформированной картины заболевания.

Все пациенты получали ГК. Средняя доза ГК составила 10±5 мг/сут, средняя длительность приема ГК – 6,2±5,8 года, среднее значение максимальной дозы ГК – 22,8±18 мг/сут. Иммуносупрессанты получали 55 (84%) пациентов, в том числе 21 (32%) – циклофосфан, 15 (23%) – гидроксихлорохин, 10 (15%) – метотрексат, 7 (11%) – микофенолата мофетил, 3% – другие.

Частота признаков, на основании которых был установлен диагноз, представлена в табл. 2.

Несмотря на низкую частоту выявления специфичных для ССД аутоАТ, входящих в классификационные критерии, все пациенты удовлетворяли критериям ССД Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [31]. Наиболее частыми из классификационных критериев были феномен Рейно, капилляроскопические изменения, поражение легких; кроме того, примерно у половины пациентов выявились признаки дигитальной ишемии (дигитальные рубчики, язвочки) и телеангиэктазии. Все больные имели поражение кожи кистей, однако проксимальная склеродермия наблюдалась редко.

Клиническая картина заболевания, представленная в табл. 3, была полисимптомной и включала классический спектр проявлений ССД.

Как уже отмечалось выше, превалировала лимитированная форма заболевания с поражением кожи, ограниченным кистями. Феномен Рейно присутствовал у всех,

Таблица 3 Клиническая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП

Параметры	Число больных, n (%)
Гиперпигментация кожи	16 (24)
Гелиотропная сыпь	7 (11)
Сосудистые изменения:	
феномен Рейно	65 (100)
дигитальные рубчики	28 (43)
дигитальные язвочки	8 (12)
дигитальные некрозы	5 (8)
другие периферические ишемические нарушения	5 (8)
телеангиэктазии	32 (49)
Кальциноз мягких тканей	12 (18)
Акроостеолит	5 (8)
Артралгии и/или артриты (синовиты)	42 (65)
Мышечная слабость/боли	28 (43)
Снижение показателя ММТ	15 (23)
Поражение легких:	
ИПЛ	38/60 (63)
ЛАГ	3 (5)
DLCO <80%	51/58 (88)
СДЛА >40 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ)	17 (26)
Поражение сердца	22 (32)
Поражение ЖКТ	56 (86)
СШ	19/57 (33)
Повышение индекса активности (>3)	16/60 (26)

Примечание. DLCO – диффузионная способность легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

а различные периферические ишемические нарушения (дигитальные язвочки, рубчики, некрозы, язвы других локализаций) и телеангиэктазии — у половины больных. С высокой частотой встречалось поражение как суставов, так и мышц, проявляющееся умеренной проксимальной мышечной слабостью. Патология внутренних органов наиболее часто была представлена поражением ЖКТ и легких, у трети больных отмечалось вовлечение сердца. Не было зафиксировано ни одного случая склеродермической почки (в том числе в анамнезе), средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин, СКФ составила в среднем $99,6 \pm 20,9$ мл/мин/м², уровень креатинина — $65,8 \pm 17,6$ мкмоль/л. Однако у 17% (11/65) больных СКФ была ниже 80 мл/мин/м², что связано с коморбидными состояниями (хроническим пиелонефритом, длительной гипертонической болезнью и др.). Следует отметить частое сочетание с СШ. При этом, несмотря на существенные иммунологические нарушения, включая повышение уровня АНФ, антител к SS-A (анти-Ro) и SS-B (анти-La), выраженность клинических проявлений сухого синдрома была слабой, и лишь у части больных присутствовали жалобы на значительную, стойкую сухость во рту и в глазах.

В табл. 4 отражены лабораторные изменения. В половине случаев отмечалось повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка (СРБ). Для пациентов данной группы было характерно существенное повышение уровня АНФ (Нер-2), медиана 1280 [640; 1280]. Часто выявлялись другие аутоАТ, но специфичные для ССД АЦА и анти-Sc170 обнаружены только у 10 больных (15%), в том числе у 5 пациентов — АЦА, у 4 пациентов — анти-Sc170 и у одного — сочетание АЦА и анти-Sc170. Как видно из табл. 4, часто выявлялись анти-Ro и/или анти-La, которые ассоциировались с СШ. Присутствие АТ к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и ревматоидного фактора (РФ) ассоциировалась с поражением суставов.

При этом анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще выявлялись у больных с высокими показателями анти-U1РНП, что может говорить о наличии перекрестного синдрома со СЗСТ. В этом контексте больные обследованной группы были протестированы на соответствие диагностическим критериям СЗСТ R. Kasukawa и соавт. [34]. Оказалось, что 39 из 55 (71%) пациентов, высокопозитивных по анти-U1РНП, соответствовали критериям СЗСТ.

Обсуждение

Клинические особенности больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, изучены недостаточно. В одной из ранних отечественных работ авторы показали высокую частоту анти-U1РНП при СКВ (30%) и ревматоидном васкулите (28%) и низкую — при ССД (8%) [35]. В этом исследовании была выявлена связь анти-U1РНП с феноменом Рейно, поражением мышц, СШ, отмечались скромные изменения кожи и редкое вовлечение почек. В другой отечественной работе, посвященной изучению перекрестных ("overlap") синдромов ССД с РА и ССД с ДМ/ПМ частота выявления анти-U1РНП составила 15%

и была значительно выше у больных ССД/РА [36]. С близкой частотой встречались анти-U1РНП в нашей группе больных ССД (в высоком титре — у 17%). Хотя пациенты редко имели диффузную форму заболевания и специфические аутоАТ, они соответствовали классификационным критериям ССД за счет других ее характерных проявлений.

В работе V. Steen и соавт. [37] и в нашем исследовании наблюдался сходный спектр клинических симптомов и синдромов, например частота сосудистых проявлений, поражения легких, сердца и почек, однако в нашей группе значительно чаще встречались суставной, мышечный синдромы и поражение ЖКТ (табл. 5).

В одной из отечественных работ анти-U1РНП встречались преимущественно у пациентов с лимитированной и перекрестной формами ССД, всего в 8,6% случаев. При этом они были обнаружены почти у каждого четвертого в группе анти-Sc170- и АЦА-негативных пациентов, что требует дальнейшего детального изучения [38].

Таблица 4 Результаты лабораторного исследования (число больных с отклонением от нормы)

Параметр	n (%)
Лейкоциты	9 (14)
СРБ/СОЭ	32 (49)
АЛТ/АСТ	8 (12)
КФК	8 (12)
АНФ (Нер-2)	65 (100)
ССД-специфические аутоАТ:	
АЦА	10 (15)
анти-Sc170	6 (9)
анти-Sc170	5 (7,7)
Анти-U1РНП:	65 (100)
низкопозитивные	10 (15)
высокопозитивные	55 (85)
РФ	14/63 (22)
Анти-Ro	21/51 (41)
Анти-La	8/45 (18)
Анти-дсДНК	20/48 (42)
Гипокомплементемия	8/53 (15)

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АНФ (Нер-2) — антинуклеарный фактор на Нер-2 клетках

Таблица 5 Сравнение клинической картины ССД в настоящем исследовании и в работе V. Steen и соавт. [37]

Параметры	Настоящее исследование (n=65)	Исследование V. Steen и соавт.	
		афроамериканцы (n=30)	европеоидная раса (n=148)
Женщины, n (%)	57 (88)	23 (77)	122 (82)
Длительность заболевания, годы, М±σ	11±7,9	3,0±6,9	3,9±5,7
Диффузная форма заболевания	6 (9)	10 (33)	29 (20)
Сосудистые изменения, n (%)	30 (46)	10 (33)	60 (40)
Поражение суставов, n (%)	42 (65)	3 (10)	21 (14)
Мышечный синдром, n (%)	28 (43)	1 (3)	4 (3)
Патология ЖКТ, n (%)	56 (86)	1/24 (4)	14/110 (13)
ИПЛ, n (%)	38/60 (63)	12/23 (52)	14/122 (11)
ЛАГ, n (%)	3 (5)	1/21 (5)	11/87 (13)
Поражение ССС, n (%)	22 (32)	4/24 (17)	20/121 (16)
Поражение почек, n (%)	0	0	4 (3)

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система

В нашей группе у больных также преобладала лимитированная форма ССД. Поражение кожи было минимальным, медиана кожного счета составила 2,1 [0; 3] балла из 51 возможного. Сосудистые изменения встречались часто и имели различную степень выраженности. Несмотря на то что в половине случаев имелась дигитальная ишемия (дигитальные рубчики, язвочки), дигитальные некрозы развились у небольшого числа больных (8%). Некрозы и язвы других локализаций встречались относительно редко, но в большинстве случаев носили выраженный стойкий характер. Поражение суставов характеризовалось преимущественным вовлечением кистей, лучезапястных и коленных суставов, отсутствием эрозивного процесса по данным рентгенографии и быстрым купированием суставного синдрома после начала антиревматической терапии. У части больных поражение суставов оставалось ведущим проявлением на протяжении всего заболевания (как по данным анамнеза, так и на момент настоящего обследования). Поражение мышц преимущественно протекало бессимптомно или с минимальной активностью (незначительное снижение ММТ8, изменения на ЭНМГ). У части больных выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности). Несмотря на преобладание лимитированной формы заболевания, для которой характерно развитие ЛАГ, она была выявлена только у 5% наших больных. Часто встречалось ИПЛ, которое сопровождалось снижением форсированной жизненной емкости легких менее 70% — у 7 и диффузионной способности легких менее 55% — у 15 пациентов. Поражение ЖКТ присутствовало у большинства больных и чаще было представлено патологией пищевода (гипотония пищевода, эзофагит, пищевод Баррета), встречались изменения кишечника. Поражение ССС отмечалось у 32% больных и проявлялось нарушением ритма и/или проводимости сердца, а также диастолической дисфункцией. У части больных имелась небольшая протеинурия, однако не зафиксировано ни одного случая склеродермической почки. Кроме того, у трети пациентов (33%) выявлен СШ с умеренно выраженными проявлениями. Только у четверти больных имелась активность заболевания (индекс активности >3), что, по-видимому, было связано с большой давностью болезни и проводившейся в большинстве случаев активной терапией.

Наряду с существенным повышением уровня АНФ, выявлялся большой спектр аутоАТ: АЦА, анти-Sc170, анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La, — а их присутствие ассоциировалось с особенностями клинической картины. АЦА и/или анти-Sc170 обнаруживались в 15% случаев. Эти специфичные для ССД аутоАТ редко сочетались с высокими

титрами анти-U1РNP и присутствовали преимущественно у низкопозитивных по анти-U1РNP больных. Напротив, анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще определялись у высокопозитивных по анти-U1РNP больных. Позитивность по анти-дсДНК и РФ ассоциировалась с поражением суставов, по анти-Ro, анти-La — с наличием СШ, что не исключает возможности перекрестного синдрома либо СЗСТ.

В нашей работе больные из исследуемой группы часто (в 71% случаев), но не всегда удовлетворяли критериям СЗСТ. Практически треть больных, несмотря на сходную картину, имели явный «склеродермический» фенотип и соответствовали только критериям ССД. Примечательно, что в предложенной недавно новой классификации ССД впервые выделяется клинический вариант под названием СЗСТ («mixed connective tissue disease») [39]. Выделение этого варианта отражает современную тенденцию группировать больных ССД не по распространенности поражения кожи, а по доминирующему типу аутоАТ. Полученные нами данные о своеобразии клинической картины заболевания у носителей анти-U1РNP обосновывают правомерность выделения соответствующего субтипа ССД.

Изучение антиядерных аутоАТ при ССД остается актуальным в связи с тем, что некоторые из них входят в классификационные критерии заболевания [31] или применяются для ранней доклинической диагностики [40], позволяют рано выделить клинико-иммунологические субтипы заболевания и, следовательно, своевременно определить тактику ведения и назначить адекватное лечение, а также являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов. Наличие анти-U1РNP представляет большой интерес, так как они присутствуют при различных РЗ, и некоторые авторы считают их маркером самостоятельного заболевания (СЗСТ) либо перекрестного синдрома. Дальнейшее изучение этих АТ направлено на разработку алгоритма лечения позитивных по анти-U1РNP ревматологических больных, что позволит в более полной мере осуществить персонализированный подход при ведении данной группы пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)].
2. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37:42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
3. Kuwana M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: utility in diagnosis and disease subseting. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(2):56-63. doi: 10.1272/jnms.84.56
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.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
5. Hamaguchi Y, Koder M, Matsushita T, et al. Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1045-52. doi: 10.1002/art.38994
6. Moizadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R53. doi: 10.1186/ar4486

7. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324-38 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
8. Jung M, Baron M, Hudson M, et al. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):217-20. doi: 10.3109/03009742.2013.868512
9. Hoffmann AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in Large, Well-defined Cohorts of SSc and Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol*. 2015;42:60-3. doi: 10.3899/jrheum.140047
10. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12:350-4. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011
11. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, et al. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:102-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01688.x
12. Krzyszcak ME, Li Y, Ross SJ, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin Rheumatol*. 2011 Oct;30(10):1333-9. doi: 10.1007/s10067-011-1751-0
13. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):487-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08392.x
14. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
15. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:332-46. doi: 10.1053/sarh.2001.20268
16. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:75-83. doi: 10.1002/art.1780370111
17. Vlachoyiannopoulos PG, Guialis A, Tzioufas G, Moutsopoulos HM. Predominance of IgM anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Brit J Rheumatol*. 1996;35:534-41. doi: 10.1093/rheumatology/35.6.534
18. Hoffman RW, Sharp GC, Deutscher SL. Analysis of anti-U1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. Association with HLA and clinical manifestations of disease. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1837-44. doi: 10.1002/art.1780381218
19. Brahms H, Raker VA, van Venrooij WJ, Lührmann R. A major, novel systemic lupus erythematosus autoantibody class recognizes the E, F, and G Sm snRNP proteins as an E-F-G complex but not in their denatured states. *Arthritis Rheum*. 1997;40:672-82. doi: 10.1002/art.1780400412
20. Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Ribonucleoprotein complexes as autoantigens. *Curr Opin Immunol*. 1995;7:819-24. doi: 10.1016/0952-7915(95)80054-9
21. Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015;0:1-10. doi: 10.1177/0961203315575586
22. Lokesh S, Kadavanu T, Raghupathy, et al. A Rare Case of Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) with Intricate Features of Lupus, Polymyositis and Rheumatoid Arthritis Presenting with Severe Myositis. *J Clin Diagn Res*. 2015 Mar;9(3):OD05-OD07.
23. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups on behalf of the UK JSLE Study Group. *Lupus*. 2016;25:1542-50. doi: 10.1177/0961203316644333
24. Faria AC, Barcellos KS, Andrade LE. Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32:1267-72.
25. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1155-8. doi: 10.1136/ard.2003.013417
26. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, et al. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:78. doi: 10.1186/ar2276
27. Smeenk RJT, Feltkamp TEW. Anti-nuclear antibodies. In: Delves PJ, Roitt IM, eds. *Encyclopedia of Immunology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998. P. 125-33.
28. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med*. 1972;52:148-59. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2
29. Reiser S, Gunnarsson R, Corander J, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7
30. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002
31. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47.
32. Brennan P, Silman A, Black C. And the UK Scleroderma Study Group. Reliability of skin score measures in scleroderma. *Br J Rheum*. 1992;31:457-60. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457
33. Kendall FP, Kendall McCreary E, Provance PG. *Muscles: Testing and function*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993. 288 p.
34. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division); 1987. P. 41-7.
35. Иванова СМ, Иванова ММ, Сперанский АИ. Антитела к экстрагируемому ядерным антигенам при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 1980;(6):59-62 [Ivanova SM, Ivanova MM, Speranskiy AI. Antibodies to extractable nuclear antigens in rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1980;(6):59-62 (In Russ.)].
36. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева ИА и др. Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):18-23 [Desinova OV, Starovoytova MN, Guseva IA, et al. Features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA overlap syndrome). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23
37. Steen V, Domsic RT, Lucas M. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2986-94. doi: 10.1002/art.34482
38. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-23 [Starovoytova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):418-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423
39. Varga J, Wigley FM. Scleroderma - Systemic Sclerosis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, eds. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 5th ed. Elsevier; 2019. P. 743-55.
40. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis. The VEDOSS approach. *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9(4):245-8. doi: 10.2174/157339710904140417124819

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Новикова А.М.

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

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

Контакты:
Максим Сергеевич Елисеев;
elicmax@rambler.ru

Contact:
Maksim Eliseev;
elicmax@rambler.ru

Поступила 23.08.19

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) входит в число самых распространенных воспалительных ревматических заболеваний, однако исследования по изучению рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при БДПК не проводились.

Цель исследования — стратификация риска ССЗ у пациентов с БДПК на основе алгоритма систематической оценки коронарного риска (SCORE), позволяющего определить индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ.

Материал и методы. В одномоментное одноцентровое исследование по изучению риска ССЗ включено 118 пациентов с БДПК (43 мужчины и 75 женщин). Лабораторные исследования включали определение натошак сывороточного уровня глюкозы, общего холестерина, мочевой кислоты, магния, фосфора, общего кальция. Уровень С-реактивного белка (СРБ) измеряли высокочувствительным методом, за высокий был принят уровень >5 мг/л, паратгормон определялся хемилюминесцентным иммуноаналитическим методом. Всем больным с помощью таблицы SCORE проводилась оценка суммарного сердечно-сосудистого риска.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 12,4$ года. У 59 (50%) больных выявлен очень высокий, у 6 (5%) — высокий риск смерти от ССЗ по шкале SCORE, только в 10% случаев данный риск был связан исключительно с возрастом (>65 лет); 60 из 118 пациентов (50,8%) не имели предшествующих сердечно-сосудистых событий или факторов риска атеросклероза. Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 28,8% из 118 пациентов, артериальная гипертензия (АГ) — у 64%, сахарный диабет (СД) — почти у 15%. Средние значения SCORE у мужчин и женщин достоверно не различались. Уровень СРБ у мужчин был выше, чем у женщин ($8,6 \pm 4,6$ и $7,3 \pm 3,5$ мг/дл соответственно; $p=0,04$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин выявлена у 11 пациентов с очень высоким риском ССЗ, обусловленным наличием ХБП, у двоих из них также диагностирован СД, у двоих — хроническая сердечная недостаточность и в анамнезе у одного — перенесенный инсульт, у одного — инфаркт миокарда. У пациентов с СКФ <100 мл/мин чаще встречался высокий риск по шкале SCORE, чем при СКФ >100 мл/мин: у 60 из 98 (61%) и у 5 из 20 (25%) пациентов, соответственно ($p=0,003$). Гиперпаратиреоз (ГПТ) выявлен у 12 (10%) пациентов, и 7 из них имели очень высокий риск по шкале SCORE, однако гиперкальциемия определялась только в трех случаях. Результаты стратификации SCORE общей группы показали, что у 64 из 118 (54,2%) пациентов с БДПК был очень высокий или высокий риск, причем ровно в половине случаев (у 59 пациентов) он был очень высоким.

Заключение. Половина пациентов с БДПК имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск. Помимо высокой частоты выявления традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, курение, гиперхолестеринемия и СД), при определении риска ССЗ у пациентов с БДПК следует учитывать наличие хронического микрокристаллического воспаления, сопутствующие обменные нарушения и заболевания (гиперурикемия, ГПТ, снижение функции почек).

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистая смертность; традиционные факторы риска; SCORE.

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):545-552.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Novikova A.M.

Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPCDD) is among the most common inflammatory rheumatic diseases; however, studies of cardiovascular risks in CPCDD have not been conducted.

Objective: to stratify a cardiovascular risk in patients with CPCDD according to the systematic coronary risk evaluation (SCORE) algorithm that allows determination of an individual 10-year risk of cardiovascular death.

Subjects and methods. The one-stage, single-center study of a cardiovascular risk enrolled 118 patients (43 men and 75 women) with CPCDD. Laboratory studies included determination of fasting serum glucose, total cholesterol, uric acid, magnesium, phosphorus, and total calcium. The level of C-reactive protein (CRP) was measured by a highly sensitive method; CRP >5 mg/L was taken as a high level; parathyroid hormone was determined by chemiluminescence immunoassay. The SCORE table was used to assess the total cardiovascular risk in all the patients.

Results and discussion. The patients' mean age was 60.7 ± 12.4 years. According to the SCORE scale, very high and high risks of cardiovascular death were found in 59 (50%) and 6 (5%) patients, respectively; only in 10% of cases this risk was associated exclusively with age (>65 years); 60 (50.8%) of the 118 patients did not have previous cardiovascular events or atherosclerosis risk factors. Coronary heart disease was detected in 28.8% of the 118 patients; hypertension was identified in 64%; diabetes mellitus (DM) was found in almost 15%. The mean SCORE values did not signif-

icantly differ in men and women. The level of CRP was higher in men than that in women (8.6 ± 4.6 and 7.3 ± 3.5 mg/dL, respectively; $p = 0.04$). Glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min was detected in 11 patients at a very high cardiovascular risk due to the presence of chronic kidney disease; two of them were also diagnosed with DM; two had chronic heart failure, one patient had a history of stroke and another had that of myocardial infarction. The patients with GFR < 100 ml/min were more frequently found to be at high risk by the SCORE scale than those with GFR > 100 ml/min: 61% (60/98) and 25% (5/20) of patients, respectively ($p = 0.003$). Hyperparathyroidism (HPT) was detected in 12 (10%) patients, and 7 of them were at a very high risk by the SCORE scale; however, hypercalcemia was diagnosed in only three cases. The results of the SCORE stratification of the whole group showed that 64 (54.2%) of the 118 patients with CPCDD were at a very high or high risk, the latter was very high in exactly half of the cases ($n = 59$).

Conclusion. One-half of patients with CPCDD have a very high cardiovascular risk. In addition to the high detection rate of traditional cardiovascular risk factors (hypertension, smoking, hypercholesterolemia, and DM), the presence of chronic microcrystalline inflammation, concomitant metabolic disorders and diseases (hyperuricemia, HPT, decreased renal function) should be taken into account when determining the cardiovascular risk in patients with CPCDD.

Keywords: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; cardiovascular diseases; cardiovascular mortality; traditional risk factors; SCORE.

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):545-552 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-552

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание, обусловленное отложением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с развитием иммунного воспаления, сопровождающегося острым или хроническим артритом [1]. Популяционная частота БДПК почти не изучена, но рентгенологический признак БДПК — хондрокальциноз (ХК) — обнаруживается у 4,5% пациентов старше 40 лет. При динамическом наблюдении взрослых пациентов без исходного ХК через 8–12 лет ХК по данным рентгенографии (или кристаллы ПФК в синовиальной жидкости) обнаруживается в 2,7–5,5% случаев [2–6]. По данным картографического исследования населения Италии, имевшего целью оценку распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата, наряду с подагрой, псориатическим артритом и ревматоидным артритом (РА), БДПК входит в число четырех самых распространенных воспалительных ревматических заболеваний [7].

Риск развития БДПК увеличивается под влиянием генетических факторов и травм, а также с возрастом и при наличии гипомagneмии, гипофосфатазии, гиперпаратиреоза (ГПТ), гемохроматоза, остеоартрита (ОА), хронической болезни почек (ХБП). По некоторым данным, БДПК может ассоциироваться с РА, подагрой, приемом петлевых диуретиков и не связана с полом [8–13]. Многие из перечисленных состояний и заболеваний ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, пациенты с подагрой, РА и, в меньшей степени, ОА имеют больший риск ССЗ и большую сердечно-сосудистую смертность, чем в популяции [14–16]. Смертность при ГПТ, который является фактором риска (ФР) БДПК, может быть обусловлена гиперкальциемией. [17]. Низкий уровень магния в сыворотке крови независимо от других факторов связан с развитием гипертрофии левого желудочка и ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции, у пациентов с ХБП и на фоне программного гемодиализа [18–20].

Наряду с этим при БДПК с частотой, близкой к популяционной, могут определяться некоторые традиционные ФР ССЗ, включая ожирение, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ) [21].

Кроме того, по аналогии с подагрой, БДПК, особенно ее фенотипы, проявляющиеся острыми приступами артрита и хроническим артритом, связана с иммунным воспалительным процессом, который характеризуется по-

следовательной активацией кристаллами ПФК Toll-like рецепторов, NALP3 инфламасомы, каспазы-1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина 1β (ИЛ 1β). Наличие таких изменений предопределяет возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что также может влиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза [22–24]. Также есть данные о взаимосвязи ХК с кальцификацией мягких тканей и сосудов [25].

Тем не менее, несмотря на наличие предпосылок, исследований, посвященных изучению риска ССЗ при БДПК, не проводилось. **Целью** настоящей работы является стратификация риска ССЗ у пациентов с БДПК на основе алгоритма систематической оценки коронарного риска (SCORE), позволяющего определить индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ.

Материал и методы

Представлены данные одномоментного одноцентрового исследования риска ССЗ у больных с БДПК. В него включались пациенты с БДПК, находившиеся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. Все больные — жители Москвы, Московской области и регионов России. Диагноз БДПК соответствовал критериям McCardy, обязательным признаком было выявление кристаллов ПФК в синовиальной жидкости [26]. **Критерии включения:** взрослые мужчины и женщины (старше 18 лет), верифицированный диагноз БДПК, подписанное информированное согласие. **Критерии исключения:** наличие других микрокристаллических артритов (подагры, гидроксипатитной артропатии) или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита.

Диагнозы СД, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялись по критериям Всемирной организации здравоохранения. Сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда — ИМ, инсульт, острый артериальный тромбоз) были диагностированы до обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, что подтверждено выписными эпикризами стационаров и данными инструментальных методов исследования либо непосредственно при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. ХБП диагностировалась при СКФ ≤ 60 мл/мин. При опросе фиксировались данные о курении. Всем паци-

ентам определялся уровень артериального давления (АД). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле. Наличие ожирения регистрировалось при значении ИМТ >30 кг/м².

Лабораторные исследования включали определение натошак сывороточного уровня глюкозы, общего холестерина (ХС), мочевой кислоты (МК), магния (норма 0,6–1,06 ммоль/л), фосфора (норма 0,8–1,45 ммоль/л), общего кальция (норма 2,1–2,62 ммоль/л). Уровень С-реактивного белка (СРБ) измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, за высокий был принят уровень >5 мг/л, паратгормон определялся хемилимнесцентным иммуноаналитическим методом (референсные значения 1,6–6,9 пмоль/л).

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ с определением суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE [27, 28]. Оценивалась вероятность смертельного исхода, являющегося последствием заболевания сердца и сосудов, на ближайшее десятилетие. Наличие ССЗ, и/или СД, и/или возраст ≥ 65 лет, и/или повышение уровня общего ХС $>8,0$ ммоль/л, и/или АД $>180/110$ мм рт. ст. считались признаком высокого риска (табл. 1). При SCORE $<1\%$ риск расценивался как низкий; 1–5% – как умеренный; 5–10% – как высокий, свыше 10% – как очень высокий. Для лиц моложе 40 лет определялся относительный суммарный риск ССЗ. Была использована версия SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска и проанализирована его связь с клиническими и лабораторными показателями этих пациентов.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Биостатистика (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1 Степени сердечно-сосудистого риска

Риск	Признаки
Очень высокий	Доказанный атеросклероз любой локализации (коронарография, МСКТ и др., перенесенные ИМ, ТЛБА, АКШ, МИ, периферический атеросклероз) СД 2-го и 1-го типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурией) ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²) SCORE $>10\%$
Высокий	Значительно повышенные уровни отдельных ФР, например АГ высокой степени тяжести или семейная дислипидемия 5% $<$ SCORE $<10\%$
Умеренный	1% $<$ SCORE $<5\%$
Низкий	SCORE $<1\%$

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Результаты

Включено 118 пациентов (75 женщин и 43 мужчины). Средний возраст составил $60,7 \pm 12,4$ года, медиана длительности болезни – 8,1 [2,1; 12,3] года.

ИБС была выявлена у 28,8% пациентов, АГ – у 64 %, СД – почти у 15%. Повышение уровня глюкозы >6 ммоль/л определялось у 32 (27%) пациентов, 23 (72%) из них имели очень высокий риск ССЗ. ИМТ соответствовал ожирению в 42% случаев.

Из 118 пациентов с БДПК 60 не имели предшествующих сердечно-сосудистых событий или ФР атеросклероза, у остальных 58 выявлены ССЗ, и/или СД, и/или возраст >65 лет, и/или повышение уровня общего ХС $\geq 8,0$ ммоль/л, и/или АД $>180/110$ мм рт. ст.

ИМ в анамнезе был выявлен у двух женщин (в возрасте 71 года и 82 лет) и у одного мужчины с ХСН (76 лет), перенесшего также ранее инсульт и острый венозный тромбоз. Наличие инсульта в анамнезе отмечалось у двух мужчин (76 и 64 лет) и одной женщины (53 лет). Более чем у трети пациентов (37%) выявлялся высокий уровень СРБ. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2 Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с БДПК (n=118)

Параметры	Значения
Возраст, годы, $M \pm SD$	$60,7 \pm 12,4$
В том числе:	
до 40 лет, n (%)	5 (4,2)
старше 65 лет, n (%)	12 (10)
Пол, n (%):	
мужчины	43 (36,5)
женщины	75 (63,5)
Курящие, n (%)	22 (18,6)
Антропометрические показатели:	
рост, см, $M \pm SD$	$167,4 \pm 9,1$
масса тела, кг, $M \pm SD$	$80,7 \pm 18,6$
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	$28,8 \pm 6,1$
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	42 (35,5)
Лабораторные показатели:	
МК, мкмоль/л, $M \pm SD$	$327,3 \pm 109,2$
МК >360 мкмоль/л, n (%)	38 (32,2)
креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$	$75,2 \pm 29,4$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	113 [73; 124]
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	11 (9,3)
СКФ <100 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	98 (83)
ХС, ммоль/л, $M \pm SD$	$5,7 \pm 1,2$
ХС >8 ммоль/л, n (%)	4 (3,4)
СРБ, мг/л, $M \pm SD$	$9,2 \pm 5,5$
СРБ ≥ 5 мг/л, n (%)	44 (37)
паратгормон, мг/дл, $M \pm SD$	$33,5 \pm 28,4$
магний, ммоль/л, $M \pm SD$	$0,9 \pm 0,2$
фосфор, ммоль/л, $M \pm SD$	$1,1 \pm 0,2$
кальций общий, ммоль/л, $M \pm SD$	$2,6 \pm 1,9$
Сопутствующие заболевания, n (%):	
ИБС	34 (28,8)
ХСН	14 (11,8)
ИМ	3 (3,8)
инсульт	3 (3,8)
тромбоз	3 (3,8)
АГ	76 (64,4)
СД	17 (14,4)
ГПТ	12 (10)
Средний уровень SCORE, %, $M \pm SD$	$6,08 \pm 4,2$

СКФ ≤ 60 мл/мин была выявлена у 11 пациентов — у всех был очень высокий риск в связи с наличием ХБП, двое также имели СД, двое — ХСН, в анамнезе у одного был перенесенный инсульт, у одного — ИМ. У пациентов с СКФ < 100 мл/мин чаще отмечался высокий риск по шкале SCORE, чем при СКФ > 100 мл/мин: у 60 из 98 (61%) и 5 из 20 (25%) соответственно ($p=0,003$).

ГПТ был выявлен у 12 (10%) пациентов, семь из них имели очень высокий риск по шкале SCORE, однако гиперкальциемия определялась только в трех случаях.

Средние значения SCORE у мужчин и женщин достоверно не различались. Мужчины курили чаще, чем женщины: в 15 (35%) и 7 (9%) случаях ($p=0,006$), у них был выше уровень СРБ: $8,6 \pm 4,6$ и $7,3 \pm 3,5$ мг/дл ($p=0,04$) соответственно. У 64 из 118 (54,2%) пациентов был очень высокий или высокий риск, причем в 59 случаях он был очень высоким (табл. 3).

Отдельно были проанализированы пациенты моложе 65 лет (28 мужчин и 32 женщины), не имеющие критериев очень высокого риска ССЗ. Они были в среднем на 6 лет моложе остальных (средний возраст — $55,4 \pm 8,2$ года), средний ИМТ составлял $28,6 \pm 6,3$ кг/м², сывороточный уровень ХС — $5,7 \pm 0,9$ ммоль/л.

Очень высокий риск отмечался у 3 (5%), умеренный — у 27 (45%) пациентов, низкий — у 19 (31,9%) из 60 пациентов (табл. 4). Медиана SCORE составила 2,5 [0,6; 3,7] %. Курили в этой группе 26,6% пациентов.

У всех пяти пациентов моложе 40 лет 10-летний риск был низким, однако у одного из пациентов сывороточный уровень ХС составлял 6,8 ммоль/л, а СРБ — 13 мг/л. У двух пациентов уровень ХС превышал 5 ммоль/л.

Обсуждение

Полученные нами результаты, показавшие наличие очень высокого и высокого риска ССЗ у большей части пациентов с БДПК (55%), оказались довольно неожиданными, особенно принимая во внимание, что только у 10% пациентов риск был связан исключительно с возрастом (> 65 лет).

Учитывая отсутствие в нашей работе группы сравнения, мы сопоставили частоту традиционных, прежде всего используемых для подсчета SCORE, ФР при БДПК и подагре, другом микрокристаллическом артрите, сходном по механизмам воспаления, а также, возможно, и по некоторым ФР (например, прием мочегонных препаратов [29], наличие ХБП [30]), а также при БДПК и РА, характеризующихся наличием хронического системного воспаления и высоким риском ССЗ [31, 32]. И в том и в другом случае речь идет о заболеваниях с высоким риском ССЗ, превышающим популяционный [15, 33]. Следует особо подчеркнуть, что как при подагре, так и при РА именно ССЗ явля-

ются основной причиной преждевременной смерти пациентов [34–36]. Например, при РА отмечается повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией [37]. И если в популяции за последние 20 лет зарегистрировано уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них при РА, то при подагре тенденция к снижению смертности от ССЗ отсутствует [38].

По данным В.Г. Барсковой и соавт. [39], высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы выявлялся более чем у половины пациентов с подагрой, подавляющее большинство из них имеют по несколько ФР. Так, частота выявления отдельных ФР (АГ, СД, снижение СКФ, курение), зафиксированная в данной работе и наблюдавшаяся у наших пациентов с БДПК, практически не различалась. При этом их средний возраст был сопоставим ($55,9 \pm 8,3$ и $60,7 \pm 12,4$ года соответственно).

М. Andres и соавт. [40] при оценке 237 пациентов с подагрой по шкалам SCORE и FHS (Фрамингемская шкала) выявили высокий риск ССЗ в 40% случаев. В нашей группе пациентов с БДПК высокий риск встречался чаще, несмотря на несколько меньший, чем у пациентов с подагрой, средний возраст ($60,7$ и $63,7$ года соответственно). Частота АГ, значение ИМТ были сопоставимы. У пациентов с подагрой в 1,5 раза чаще, чем при БДПК, выявлялся СД (23 и 14% соответственно; $p < 0,05$), в 3 раза чаще (30 и 9% соответственно) — СКФ < 60 мл/мин ($p=0,005$). Количество курильщиков в нашем исследовании было меньше, чем среди пациентов с подагрой (18 и 59% соответственно; $p=0,005$).

В сравнении с популяционными данными, полученными при проведении исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ)», у пациентов с БДПК чаще выявлялась АГ (44 и 64%) и СД (4 и 14% соответственно), тогда как средний ИМТ и процент курильщиков у пациентов с БДПК были близки к популяционным значениям [41].

Д.С. Новиковой и соавт. [42] была проведена оценка кардиоваскулярного риска у 74 пациентов с ранним РА в рамках исследования РЕМАРКА. По возрасту и частоте основных ФР (АГ, курения, повышения уровня ХС) они достоверно не отличались от пациентов с БДПК. Как и при сравнении с популяционными данными, частота выявления СД при РА была в 2 раза меньше (7 и 14% соответственно), чем у пациентов с БДПК. Средний сывороточный уровень СРБ при РА был в 2,5 раза выше, чем при БДПК (24 и 9 мг/л соответственно). Напротив, средний уровень SCORE был достоверно выше у пациентов с БДПК ($p < 0,05$); это, вероятно, связано с тем, что оценка суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале

Таблица 3 Риск ССЗ у пациентов с БДПК ($n=118$)

Уровень риска	Число пациентов, n (%)
Низкий	19 (16)
Умеренный	29 (24,5)
Высокий	6 (5)
Очень высокий	59 (50)
Относительный*	5 (4,5)

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — для пациентов до 40 лет.

Таблица 4 Риск ССЗ у пациентов с БДПК моложе 65 лет ($n=60$)

Уровень риска	Число пациентов, n (%)
Низкий	19 (31,6)
Умеренный	27 (45)
Высокий	6 (10)
Очень высокий	3 (5)
Относительный*	5 (8,3)

SCORE в данном исследовании была проведена у 58 пациентов с ранним РА без ИБС и СД 2-го типа, но если учитывать эти методологические особенности, то различия нивелируются. Частота же выявления высокого и очень высокого риска у всех пациентов с РА почти не отличалась от таковой при БДПК (67 и 55% соответственно).

Риск ССЗ при РА оценивали также P. Dessein и соавт. [43]. Средний уровень СРБ ($9,0 \pm 3,2$ мг/дл) и частота выявления СД в этой работе не отличались существенно от соответствующих показателей в нашем исследовании. Среди пациентов P. Dessein и соавт., как и в нашей группе, преобладали женщины, различался лишь возраст — пациенты с РА были в среднем на 5 лет моложе. Целью работы P. Dessein и соавт. было сравнение ФР, в том числе традиционных, при РА и ОА. Оказалось, что частота АГ, сывороточный уровень ХС, ИМТ, процент курильщиков при РА и ОА существенно не различались, однако частота СД и сывороточный уровень СРБ при РА были достоверно выше. Безусловно, для объективизации различий по выраженности воспаления при БДПК и других ревматических заболеваниях такого сопоставления недостаточно и требуется проведение сравнительных исследований, однако можно предположить, что хроническое, ассоциированное с кристаллами ПФК воспаление может быть ближе к таковому при РА, чем при ОА.

При этом есть мнение, что рассчитанный исходя из наличия традиционных ФР риск сердечно-сосудистой смертности коррелирует с маркерами воспаления. Так, в испанском исследовании 200 пациентов с РА проводился анализ связи отдельных ФР, воспалительной активности и риска сердечно-сосудистой смертности по индексу SCORE. Авторы отметили, что наиболее значимо риск ССЗ коррелировал с уровнем СРБ [44].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что рассчитанный нами риск ССЗ у пациентов с БДПК меньше, чем в реальности, так как методика его определения не учитывает многих других ФР, характерных именно для этой когорты пациентов. В первую очередь это может быть связано с наличием хронического воспаления. Так, по нашим данным, уровень СРБ был выше нормальных значений (>5 мг/дл) более чем у трети пациентов с БДПК. А согласно современным представлениям, хроническое воспаление, развитие которого связано с неконтролируемой активацией как врожденного, так и адаптивного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех этапах атеросклеротического процесса [45, 46].

Хроническое воспаление при ревматических заболеваниях ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ. Так, по данным двух наиболее значимых исследований, у пациентов с подагрой тяжесть артрита и повышенный уровень СРБ влияли на общую и сердечно-сосудистую смертность даже сильнее, чем традиционные ФР [15, 47]. Можно предположить, что подобный механизм может быть реализован и при БДПК, поскольку основой обоих заболеваний является кристалл-индуцированное воспаление. Показано, что кристаллы МУН при подагре вызывают воспаление, запуская активацию макрофагов и NLRP3 инфламасомы. В работе M. Andres и соавт. атеросклеротическое поражение при сонографии сонных артерий определялось у половины пациентов с подагрой,

имеющих низкое значение индекса SCORE, что позволяет говорить об участии в генезе ССЗ других, «нетрадиционных» ФР, прежде всего хронического иммунного воспаления [40].

Воспаление может оказывать негативное влияние и на исходы, связанные с ССЗ при РА, хотя механизмы воспаления отличны от таковых при микрокристаллических артритах [48–50].

Несмотря на то что шкала SCORE является одним из самых удачных примеров автоматизированных систем оценки риска, в последние годы возрос интерес к использованию новых биомаркеров для повышения точности оценки риска развития ССЗ и их осложнений, тем более что модели прогнозирования риска ССЗ, разработанные для населения в целом, не включают нетрадиционные ФР ССЗ и, следовательно, существует возможность недооценки вероятности возникновения ССЗ, если эти модели применяются у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [51]. В некоторые недавно предложенные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска включены дополнительные ФР, в том числе применение антигипертензивной терапии, повышение уровня СРБ и гликированного гемоглобина, преждевременная ИБС в семейном анамнезе, низкое социально-экономическое положение. Уровень СРБ, определенный высокочувствительным методом, является одним из самых многообещающих маркеров в силу как простоты определения, так и хорошей прогностической способности. Так, в отличие от шкалы SCORE, он учитывается в шкале риска Рейнольдса. Добавление СРБ, по данным исследования P. Ridker и соавт. [52], повышало точность определения суммарного сердечно-сосудистого риска по сравнению с его оценкой по традиционной Фремингемской шкале.

По данным N. Goodson и соавт. [53, 54], повышенный уровень СРБ является предиктором увеличения смертности от ССЗ в течение 10 лет у пациентов с РА. Однако возможность применения подобных шкал при БДПК пока не изучена.

При РА высокий уровень СРБ может быть обусловлен недостаточным контролем заболевания, а назначение активной противовоспалительной терапии способно существенно снизить сердечно-сосудистую смертность [55].

Можно предположить, что подобная тактика лечения у пациентов с БДПК, по крайней мере с хронической формой заболевания и с острыми приступами, для которых характерно наличие высоких концентраций СРБ, также может не только способствовать уменьшению клинических проявлений заболевания, но и снижать сердечно-сосудистый риск. Так, назначение пациентам с подагрой колхицина обеспечивало двукратное снижение риска ССЗ (ИМ, инсульта) всего за 16 мес терапии [56].

Может иметь значение и склонность пациентов с БДПК к кальцификации сосудов, являющейся одним из доказанных признаков атеросклероза [57], что, помимо воспаления, может влиять на риск развития ССЗ [25]. Патогенез кальцификации артерий и ХК активно изучается; считается, что их развитие может быть связано с общими механизмами [25]. Так, фокальное кристалл-индуцированное воспаление артерий, определяемое с помощью позитронно-эмиссионной томографии,

предположительно предшествовало кальцификации в тех же местах [58].

Еще одним интересным фактом было выявление у каждого третьего обследованного нами пациента с БДПК гиперурикемии, также рассматриваемой в качестве независимого ФР ССЗ, общей и сердечно-сосудистой смертности [59–61].

При этом следует отметить, что пациенты, имеющие сочетание БДПК и подагры, в исследование включены не были, тем не менее гиперурикемия выявлялась в 32,2% случаев.

Может приводить к увеличению риска развития ССЗ и ГПТ, одно из наиболее часто ассоциирующихся с ХК и БДПК заболеваний [62]. У наших пациентов ГПТ был выявлен в 10% случаев, в семи из них индекс SCORE соответствовал высокому риску.

Заключение

Таким образом, следует констатировать, что большая часть пациентов с БДПК имеет высокий сердечно-

сосудистый риск. Выявленная у наших пациентов с БДПК высокая частота ФР, не относящихся к традиционным, таких как хроническое воспаление, гиперурикемия и ГПТ, позволяет сделать предположение, что он может быть существенно недооценен. Это предполагает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на выявление ФР и оценку влияния терапии на риск развития ССЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405-9 [Kudayeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
2. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):513-8. doi: 10.1136/ard.62.6.513
3. Reuge L, van Linthoudt D, Gerster JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):428-31. doi: 10.1007/PL00011212
4. Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(1):50-4. doi: 10.1053/joca.2002.0861
5. Hernborg J, Linden B, Nilsson BE. Chondrocalcinosis: a secondary finding in osteoarthritis of the knee. *Geriatrics*. 1977;32(9):123-4, 126.
6. Massardo L, Watt I, Cushnaghan J, et al. Osteoarthritis of the knee joint: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(11):893-7. doi: 10.1136/ard.48.11.893
7. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819-28.
8. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3792-8. doi: 10.1002/art.27712
9. Pritchard MH, Jessop JD. Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of age, metabolic bone disease, and parathyroidectomy. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:146-51. doi: 10.1136/ard.36.2.146
10. Richette PA, Lahalle G, Vicaut S, et al. Hypomagnesemia associated with chondrocalcinosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1496-501. doi: 10.1002/art.23106
11. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;22:188-202. doi: 10.1016/0049-0172(92)90019-A
12. Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, et al. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology*. 2012;51:2070-4. doi: 10.1093/rheumatology/kes204
13. Елисеев МС, Владимиров СА. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):375-8 [Eliseev MS, Vladimirov SA. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(4):375-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378
14. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):136-40. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
15. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
16. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-46. doi: 10.1177/2047487315610663
17. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, et al. Predictors of nephrolithiasis, osteoporosis and mortality in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 27. doi: 10.1210/je.2018-02483
18. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):280-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038
19. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int*. 2014 Jan;85(1):174-81. doi: 10.1038/ki.2013.327
20. Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, et al. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9):825-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.036
21. Kleiber Balderrama C, Rosenthal AK, Lans D, et al. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1400-6. doi: 10.1002/acr.23160

22. Beck C, Morbach H, Richl P, et al. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int*. 2009 Jan;29(3):229-38. doi: 10.1007/s00296-008-0710-9
23. Dalbeth NHD. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann RLSHJ, Becker MA, Ryan LM, eds. *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout, and Apatite-Associated Syndromes*. New York; 2006. P. 239.
24. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41. doi: 10.1038/nature04516
25. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
26. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;12:263-4.
27. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
28. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 Прил. 2) [National recommendations about cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2) (In Russ.)].
29. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):121-9. doi: 10.1002/art.33315
30. Price AM, Edwards NC, Hayer MK, et al. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor: lessons from kidney donors. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):497-505.e4. doi: 10.1016/j.jash.2018.04.010
31. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33:2167-72.
32. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003;30:1196-202.
33. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):447-59. doi: 10.1007/s00281-017-0632-2. Epub 2017 Apr 28.
34. Clarson LE, Chandratne P, Hider SL, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Mar;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895. Epub 2013 Nov 26.
35. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
36. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
37. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
38. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-1. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
39. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3(3):40-4 [Barskova VG, Il'nykh EV, Eliseev MS, et al. Cardiovascular risk in gout patients. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2006;3(3):40-4 (In Russ.)].
40. Andres M, Bernal JA, Sivera F, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1263-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210357. Epub 2017 Jan 16.
41. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;(6):25-34 [Scientific organization committee of ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russian Federation. Design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2013;(6):25-34 (In Russ.)].
42. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
43. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(5):R5. doi: 10.1186/ar428. Epub 2002 Jun 19.
44. Gomez-Vaquero C, Robustillo M, Narvaez J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):35-9. doi: 10.1007/s10067-011-1774-6. Epub 2011 May 13.
45. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:279-89. doi: 10.1038/nri2215
46. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2008;90(5):4-12 [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh20189054-12
47. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2017;89(5):10-9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular complications in men with gout: results from a 7-year prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(5):10-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19.
48. Zhang J, Chen L, Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
49. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058

50. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(Прил. 3):61 [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. The role of systemic inflammation in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(Suppl. 3):61 (In Russ.)].
51. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
52. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251
53. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2293-9. doi: 10.1002/art.21204
54. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1595-601. doi: 10.1136/ard.2004.034777
55. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
56. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
57. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev*. 2004;25:629-72. doi: 10.1210/er.2003-0015
58. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938
59. Cortese F, Giordano P, Scicchitano P, et al. Uric acid: from a biological advantage to a potential danger. A focus on cardiovascular effects. *Vascul Pharmacol*. 2019 May 29:106565. doi: 10.1016/j.vph.2019.106565 [Epub ahead of print]. Review.
60. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-51. doi: 10.1001/archinte.164.14.1546
61. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33:1729-41. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701
62. Walker MD, Rundek T, Homma S, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):277-85. doi: 10.1530/EJE-12-0124

Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии

Лисицына Т.А.¹, Алекберова З.С.¹, Голоева Р.Г.¹, Давыдова Г.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

Контакты:
Татьяна Андреевна Лисицына;
talitsyna@rambler.ru

Contact:
Tatiana Lisitsyna;
talitsyna@rambler.ru

Поступила 19.08.19



Лисицына Т.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Алекберова З.С. – профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Голоева Р.Г. – научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Давыдова Г.А. – научный сотрудник отдела патологии сетчатки ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение болезни Бехчета.
2. Этиология и патогенез.
3. Особенности течения и прогноз заболевания.
4. Клинические проявления.
5. Диагностика.
6. Оценка активности и тяжести заболевания.
7. Лечение.

В лекции подробно рассматриваются современные представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях болезни/синдрома Бехчета, а также принципы диагностики, оценки активности и тяжести заболевания, подходы к терапии.

Ключевые слова: болезнь/синдром Бехчета; клинические проявления; диагностика; терапия.

Для ссылки: Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):553-563.

BEHCET'S DISEASE: CLINICAL MANIFESTATIONS, CURRENT PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY Lisitsyna T.A.¹, Alekberova Z.S.¹, Goloeva R.G.¹, Davydova G.A.²

The lecture considers in detail modern ideas about the epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of Behcet's disease/syndrome, as well as the principles of diagnosis, assessment of the activity and severity of the disease, and approaches to therapy.

Keywords: Behcet's disease/syndrome; clinical manifestations; diagnosis; therapy.

For reference: Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):553-563 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на генитали-

ях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями. Отсутствие те-

рапии приводит к инвалидизации и угрозе жизни пациента. Заболевание носит имя турецкого дерматолога Hulusi Behcet, описавшего в 1937 г. сочетание трех симптомов (язв ротовой полости, гениталий и патологию глаз) как единое заболевание [1–3].

В последние годы многие эксперты предлагают заменить термин «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета», так как определение «синдром» более точно отражает сущность заболевания, представляющего собой совокупность симптомов. Географические различия в выраженности заболевания, частоте отдельных симптомов, семейной агрегации некоторых из них, а также ответной реакции на лекарственные средства, особенно на ингибиторы цитокинов, при различных клинических проявлениях подтверждают это [4, 5]. Также предложено выделять шесть фенотипов (вариантов) ББ по преобладающему клиническому синдрому: слизисто-кожный, суставной, интестинальный, сосудистый, с вовлечением глаз, с паренхиматозным поражением нервной системы [6].

Этиология и патогенез

Точная причина ББ неизвестна, обсуждаются роль генетической предрасположенности и влияние факторов окружающей среды. Такие факторы, как инфекция, нарушения микробиома ротовой полости и ЖКТ, стресс, загрязнение окружающей среды, рассматриваются в качестве триггеров аутовоспалительной и аутоиммунной реакции в организме людей – носителей генов, ассоциирующихся с ББ. Выделяют четыре критерия, доказывающих генетическую предрасположенность к ББ: определенное географическое распространение болезни, семейную агрегацию, связь с I классом системы гистосовместимости человека (HLA), а именно – HLA-B5101, полиморфизм генов, контролирующих иммунный ответ. В настоящее время обнаружено множество так называемых не-HLA-генов, ассоциирующихся с ББ, к которым относятся гены, кодирующие синтез ряда цитокинов, факторов роста, молекул адгезии. Считается, что ББ в большей степени относится к типичным Th1-опосредованным воспалительным заболеваниям, связанным с дисбалансом врожденного (innate) иммунитета и активацией Т-лимфоцитов-хелперов (Helper) 1-го типа (Th1), характеризующимся повышением уровня Th1-цитокинов – интерферона γ (ИФН γ), интерлейкина 2 (ИЛ2), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15. Существуют доказательства повышения уровня и важной роли в развитии ББ цитокинов, ассоциирующихся с Th17, в частности – соотношения ИЛ17/ ИЛ23 [2, 7]. Согласно последним научным представлениям, важную роль в патогенезе ББ играют аутоантиген-опосредованные аутовоспалительные реакции [3, 8, 9].

Эпидемиология

Заболевание наиболее распространено в странах, которые располагаются вдоль исторического Великого шелкового пути, простирающегося от Восточной Азии до Средиземноморья. Реже ББ встречается в Северной и Южной Америке, а также в Северной Европе. Эпидемиологические исследования демонстрируют наиболь-

шую распространенность болезни в Турции (80–600 случаев на 100 тыс. населения), Иране и Ираке (70 на 100 тыс.), Корее (35 на 100 тыс.), Китае (14 на 100 тыс.), Японии (11,9 на 100 тыс.). В Европе средняя встречаемость заболевания – 3,3 на 100 тыс. населения [2, 3, 7, 10]. Эпидемиологических данных о распространенности ББ в России нет. Известно, что в России наиболее часто ББ встречается среди уроженцев Северного Кавказа. Поскольку распространенность ББ в России не превышает 10 случаев на 100 тыс. населения, заболевание отнесено к орфанным [11].

Особенности течения и прогноз заболевания

ББ в 2–3 раза чаще встречается среди мужчин в Турции, арабских странах, на Северном Кавказе, однако в Японии и некоторых странах Европы женщины болеют чаще, чем мужчины. Наиболее часто ББ дебютирует в возрасте между 20 и 39 годами, как среди мужчин, так и среди женщин [1–3].

Прогноз при ББ чаще всего благоприятный, однако при тяжелом поражении глаз, ЦНС, ЖКТ, крупных сосудов в случае отсутствия своевременной медицинской помощи возможны ранняя инвалидизация или летальный исход. Смертность при ББ составляет около 9%. Факторами риска более тяжелого течения заболевания являются возраст развития ББ до 25 лет и мужской пол [1–3].

Клинические проявления

Афтозный стоматит

Рецидивирующий афтозный стоматит – наиболее ранний и типичный симптом ББ. Встречается у 97–100% пациентов. Для ББ характерны частые, не менее 3 раз в год, рецидивы афтозного стоматита. Афты могут быть одиночными или множественными, болезненными, имеют закругленные или заостренные эритематозные края либо напоминают отверстия, «выдавленные дыроколом». Афты покрыты серо-белым или желтоватым фибрином (некротическая ткань). Язвы чаще локализуются в передних отделах ротовой полости: слизистая оболочка щек, губ, десны, языка. Задняя локализация афт встречается реже – это миндалины, мягкое и твердое небо, язычок, задняя стенка глотки [1–3, 12].

Малые афты (рис. 1, а) – наблюдаются чаще, временно от 1 до 5 штук, размером до 1 см, поверхностные, средней болезненности, заживают без рубчиков в течение 4–14 дней.

Большие афты (рис. 1, б) – наблюдаются реже, крупные, более 1 см, глубокие и очень болезненные, могут влиять на повседневную активность больного, заживают за 2–6 нед, оставляя рубцы.

Герпетиформные высыпания (рис. 1, в) – самые редкие, рецидивируют в виде мелких многочисленных «зерен», болезненные, размером 2–3 мм.



Рис. 1. Проявления афтозного стоматита: а – малая афта; б – большая афта; в – герпетиформные высыпания

Язвы гениталий

Встречаются у 50–95% больных ББ. У мужчин локализуются на мошонке (89%; рис. 2) и половом члене (5%), у женщин — на больших (70%) и малых (10%) половых губах, вульве, влагалище, шейке матки. Обострения часто возникают перед менструацией.

Язвы гениталий сравнимы с афтами на слизистой оболочке рта, но более болезненные, крупные и глубокие, чем в ротовой полости, покрыты желтоватой пленкой фибрина или корочкой; заживление происходит с рубцеванием в течение 10–30 дней. Начинаются как папула, пустула или ограниченный некроз, который быстро изъязвляется. В отличие от афтозного стоматита, рецидивируют реже — может быть всего два-три эпизода на протяжении болезни.

И у мужчин, и у женщин встречаются перианальные язвы, чаще крупные и глубокие. У мужчин одновременно с язвами гениталий может развиваться эпидидимит и как следствие его — бесплодие [1–3, 12].

Поражение кожи

Встречается у 38–99% пациентов с ББ. К наиболее типичным кожным проявлениям относятся узловая эритема (рис. 3), псевдофолликулит, папулопустулезная и акнеподобная сыпь (рис. 4, а–в) [1–3, 12].

Узловая эритема выявляется у 50% больных ББ, чаще у женщин (70%). Представляет собой красные болезненные подкожные узлы, располагающиеся чаще симметрично, преимущественно на нижних конечностях (передняя поверхность голеней, лодыжки), но может встречаться на лице, шее, предплечьях, ягодицах, в нижней части бедер. Обычно разрешается через 1–6 нед с исходом в гиперпигментацию. Морфологически не отличается от узловой эритемы при других состояниях (гистопатологически преобладают септальный и дольковый панникулит при нейтрофильном васкулите).

Псевдофолликулит, папулопустулезная и акнеподобная сыпь встречаются у 30–96% больных ББ вне зависимости от пола. Представляют собой фолликулярные или нефолликулярные папулы и пустулы, окруженные эритематоз-

ным кольцом, располагающиеся преимущественно на коже туловища и конечностей, реже на лице. По последним данным, содержимое пустул не стерильно, высеивается *Staphylococcus aureus* и *Prevotella* spp.

Редкие кожные проявления болезни Бехчета. Крайне редко при ББ встречаются пальпируемая пурпура, пурпура Шенлейна–Геноха, буллезный некротизирующий васкулит, полиартериит-подобные изменения, изменения, напоминающие Sweet's синдром, гангренозноподобная пиодермия, нейтрофильный эккриновый гидраденит (гидраденит потовых желез), перниоподобные изменения кожи, поражения, сходные с мультиформной эритемой, подногтевые инфаркты, геморрагические буллы, фурункулы, абсцессы, саркома Капоши, липоидный некробиоз, папуло-нодулярная пурпура дистальных отделов конечностей [12].

Тест патергии. Позитивность теста — 25–75% (у жителей Ближнего Востока — 60%, в Корее — 15%, у жителей США и Великобритании — 5–10%). Имеет 60% чувствительность и 100% специфичность для ББ [12]. Тест включен в последние международные критерии ББ. Методика заключается в следующем: в области предплечья в трех-четырёх точках делается укол стерильной иглой. Через 24–48 ч на месте укола возникает папула или пустула диаметром до 2 мм (рис. 5), исчезающая через 3–4 дня. Этот феномен — результат неспецифической гиперреактивности. Если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, но отрицательный результат не опровергает диагноза ББ. Феномен патергии не ассоциируется с активностью и другими проявлениями ББ, чаще выявляется у мужчин [1–3, 12].

Поражение глаз

Одно из основных и наиболее серьезных проявлений ББ, встречается у 50–70% больных, чаще у мужчин. Обычно глаза вовлекаются в патологический процесс через 2–3 года после появления афтозного стоматита и/или язв гениталий, только у 10–20% пациентов возможен дебют ББ с поражения глаз [9]. Для ББ характерен рецидивирующий двусторонний негранулематозный увеит, чаще задний или генерализованный, реже — передний. При поражении глаз пациенты с ББ предъявляют жалобы на снижение остроты зрения, «туман» перед глазами, реже — «покраснение» глаз, фотофобию, слезотечение, боль в периорбитальной области.

Для **переднего увеита** (рис. 6, а, б) характерна клиническая картина иридоциклита с гипопионом. Клинически проявляется инъекцированием, «запотелостью» эндотелия рого-



Рис. 2. Язва, рубцы на мошонке при ББ



Рис. 3. Узловая эритема



Рис. 4. Поражения кожи при ББ: а — папулопустулезная сыпь; б — псевдофолликулит; в — акнеформная сыпь



Рис. 5. Положительный тест патергии

вицы, отеком радужки, образованием задних синехий. Эти изменения обычно обратимы при своевременном начале лечения.

Клиническая картина *заднего увеита* обычно включает появление воспалительных изменений в стекловидном теле (рис. 7, а) и облитерирующего некротизирующего васкулита сетчатки (рис. 7, б, в). Макулярный отек при заднем увеите встречается примерно в 15% случаев, а оптический неврит — у четверти пациентов. Тяжелые васкулиты вызывают окклюзии сосудов. Рецидивы воспаления способствуют дальнейшему ухудшению кровообращения в сетчатке и зрительном нерве, что приводит к необратимому снижению зрительных функций пациента за счет ишемических изменений в центральной зоне сетчатки и частичной или полной атрофии зрительного нерва. Эти изменения имеют плохой прогноз для зрения при неадекватном и запоздалом лечении.

При *генерализованном увеите* одновременно выявляются признаки поражения переднего и заднего отделов глаза.

Вторичные осложнения поражения глаз при ББ включают отек и дегенерацию макулы, катаракту, задние синехии, вторичную глаукому, атрофию сетчатки или зритель-

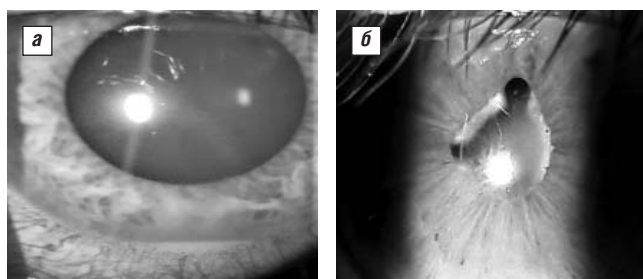


Рис. 6. Поражение глаз при ББ: а – передний увеит с гипопионом и пылевидными преципитатами роговицы; б – задние синехии, катаракта

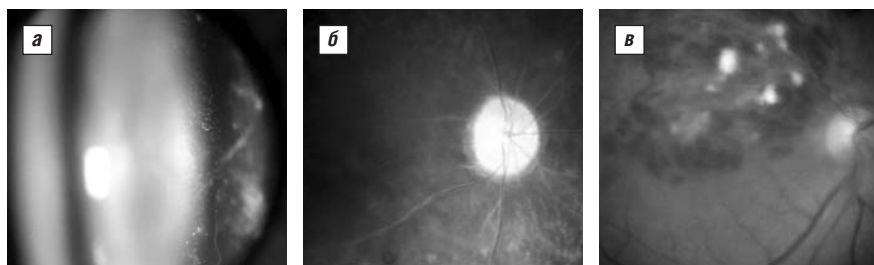


Рис. 7. Поражение глаз при ББ. Задний увеит: а – плавающие помутнения в стекловидном теле; б – окклюзирующий ангиит сетчатки; в – тромбоз ветви центральной вены

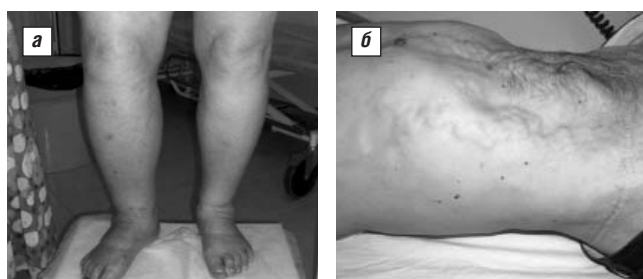


Рис. 8. Поражение сосудов при ББ: а – тромбоз глубоких вен голени; б – венозные коллатерали при тромбозе нижней поллой вены

ного нерва, неоваскуляризацию и отслойку сетчатки, паралич экстраокулярных мышц [1–3, 12].

Поражение сосудов (васкуло-Бехчет)

Ассоциируется с тяжелым течением ББ. Основная причина летальных исходов (41–83%). Поражаются как *венозные*, так и *артериальные* сосуды. Характерны *венозные* (85%; рис. 8, а, б) и *артериальные* (5–12%) *тромбозы* любой локализации, часто рецидивирующие без лечения в первый год после появления. Первый эпизод тромбоза развивается в первые 5 лет заболевания, но у 7–30% больных — до появления других симптомов ББ. Риск венозных тромбозов при ББ в 14 раз выше, чем в общей популяции. Формирование тромба при ББ не связано с гиперкоагуляцией и вторично по отношению к воспалению и повреждению сосудистой стенки, риск тромбоэмболии низкий. Наиболее тяжелое осложнение — посттромботическая болезнь, хронические язвы голени [1–3, 12].

Более характерным поражением артерий является формирование *артериальных аневризм* (60% всех артериальных поражений; рис. 9, а, б), которые часто асимптомны, но являются причиной летальных исходов в случае разрыва. Чаще это веретеновидные и саккулярные (сферические) аневризмы либо псевдоаневризмы с тромбом или без него. Наиболее частая локализация — брюшная аорта, легочные, бедренные, подколенные и сонные артерии. В отличие от артериита Такаясу, грудная аорта поражается редко. Нечасто вовлекаются коронарные и мозговые артерии [1–3, 12].

У одного и того же пациента возможно одновременное появление артериальной аневризмы и артериальной окклюзии. Венозные тромбозы часто ассоциируются с аневризмами легочной артерии. У 0,4–1,2% пациентов встречается тромбоз камер сердца (чаще — желудочков).

Поражение нервной системы (нейро-Бехчет)

Тяжелое проявление ББ, встречается у 5–30% больных, вторая по частоте причина летальных исходов (12%). Неврологические нарушения выявляются через 3–6 лет от начала ББ, но заболевание может дебютировать с таких симптомов, как кома, менингит, острая спутанность сознания, афазия, тетрапарез, острая нейросенсорная тугоухость, что осложняет раннюю диагностику основного заболевания. Возможно бессимптомное поражение ЦНС, диагностируемое с помощью психометрических и инструментальных исследований.

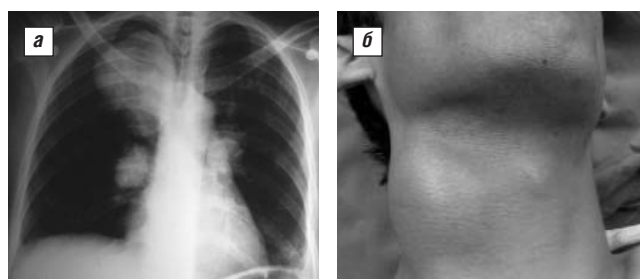


Рис. 9. Поражение артерий при ББ: а – множественные аневризмы легочной артерии; б – аневризма сонной артерии

Выделяют: 1) паренхиматозное поражение ЦНС (воспалительный менингоэнцефаломиелит); 2) непаренхиматозное поражение (тромбоз венозных синусов головного мозга, острый менингеальный синдром); 3) смешанное паренхиматозное и непаренхиматозное поражение.

Пациенты с поражением ЦНС предъявляют жалобы на упорную головную боль, тошноту, головокружение, неустойчивость при ходьбе, двоение в глазах, поперхивание, нарушение речи, снижение слуха, нарушение чувствительности, онемение, недержание мочи, кала, судороги, потеря сознания, снижение памяти, концентрации внимания. Для диагностики важное значение имеет нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансной венографии (МРВ) [1–3, 12].

Типичными МРТ-признаками острого/подострого паренхиматозного поражения ЦНС при ББ являются: очаговые МРТ-изменения, имеющие гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ); усиление очагов при внутривенном введении гадолиниевых контрастных средств; очаги имеют гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях (T2ВИ; рис. 10, а), а также на изображениях FLAIR; в очагах поражения на диффузионных изображениях отмечается снижение коэф-

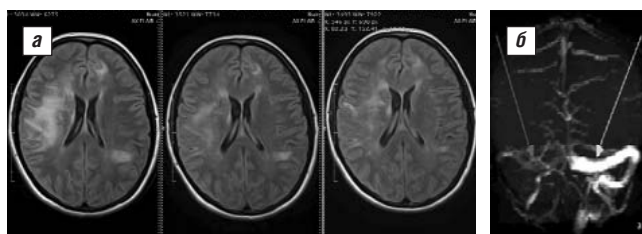


Рис. 10. Поражение нервной системы при ББ: а – МРТ: паренхиматозный менингоэнцефалит (очаги в T2ВИ; положительная динамика на фоне иммуносупрессивной терапии); б – МРВ: тромбоз правого поперечного синуса

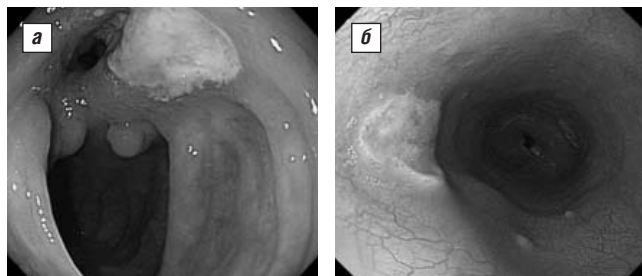


Рис. 11. Поражение ЖКТ при ББ: а – типичная овальная язва в илеоцекальном отделе; б – атипичная овальная язва в пищеводе [18]

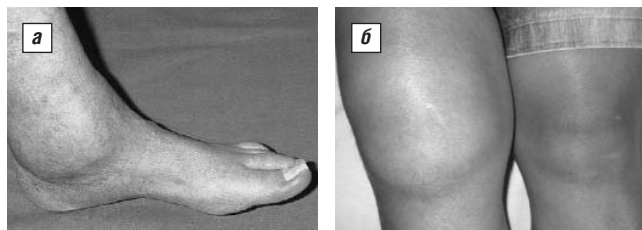


Рис. 12. Поражение суставов при ББ: а – артрит голеностопного сустава; б – артрит коленного сустава

фициента диффузии. Типичными МРТ-признаками хронического паренхиматозного поражения ЦНС при ББ являются: частичный регресс или полное разрешение ранее выявленных очаговых МРТ-изменений; отсутствие накопления контрастного вещества в очагах; формирование участков атрофии (глиоза) на месте очагов. Типичная локализация очаговых изменений при паренхиматозном поражении ЦНС у больных ББ – ствол мозга (мост, средний мозг; базальные ядра и диэнцефальные структуры) и полушария головного мозга, где отмечается преимущественно субкортикальное расположение очагов (в отличие от рассеянного склероза, при котором очаги выявляются преимущественно в перивентрикулярных областях). Типичные МРВ-признаки непаренхиматозного поражения – отсутствие кровотока в венозных синусах головного мозга (тромбоз; рис. 10, б); внутричерепная гипертензия (увеличение объема боковых желудочков головного мозга) [13–15].

Психические расстройства

Хронические расстройства тревожно-депрессивного спектра [хроническая депрессия (дистимия), рекуррентное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство], стрессовые расстройства и когнитивные нарушения (нарушения памяти, внимания) характерны для 30–88% больных ББ. Биполярное аффективное расстройство, шизофрения и острый психоз для пациентов с ББ не типичны [14].

Поражение желудочно-кишечного тракта (интестинальная форма болезни Бехчета)

Встречается с частотой от 2,8% (в Турции) до 32% (на Тайване) и 60% (в Японии), ассоциируется с высокой смертностью. Наиболее частые клинические симптомы – боль в животе, тошнота, рвота, диарея и желудочно-кишечное кровотечение.

Типично вовлечение *илеоцекального отдела кишечника*, хотя может поражаться любой участок пищеварительного тракта. Язвы обычно глубокие, круглые или овальные с прерывистыми приподнятыми краями, диаметром более 1 см (рис. 11, а, б). Афты не типичны. Характерно очаговое поражение, обычно не более 5 язв. Выделяют два морфологических типа поражения ЖКТ при ББ: 1) нейтрофильный флебит, приводящий к воспалению слизистой оболочки ЖКТ и формированию язв, и 2) поражение мезентериальных артерий, в результате которого развивается ишемия и инфаркт кишечника [1–3, 12].

Повышение уровня фекального (не сыровоточного) кальпротектина ассоциируется с обострением интестинальной формы ББ. У 28–49% пациентов с поражением ЖКТ выявляют антитела к сахаромикетам дрожжей [ASCA (IgA и IgG)], у 67,5% – антитела к α -энлазе IgM [12, 16].

Основные осложнения интестинальной формы ББ – перфорации (25–50%), стриктуры (5–10%), свищи (8%). Крайне редко возможно образование абсцессов кишечника [12, 16–18].

Поражение суставов

Встречается более чем у половины пациентов с ББ (14–70%). Проявляется *неэрозивным, недеформирующим олигоартритом* (рис. 12, а, б). Чаще вовлекаются коленные, голеностопные, лучезапястные суставы. Редко встречается сакроилиит (1,6–5,2%) или эрозивный артрит [1–3, 11].

Лабораторные показатели

Специфических лабораторных маркеров при ББ не существует. При обострении возможно значительное повышение острофазовых показателей (уровень СРБ, СОЭ), лейкоцитоз. У 60% больных выявляется HLA-B5(51), в некоторых странах (Япония) отмечена ассоциация с HLA-A10(26). Не отмечено ассоциации позитивности по HLA-B5(51) с какими-либо клиническими проявлениями и тяжестью ББ. Позитивность по HLA-B5(51) не является диагностическим критерием ББ [1–3].

Диагностика

С 2014 г. для диагностики ББ используют международные критерии (International Criteria for Behcet's Disease – ICBDD) [1, 3, 19] (табл. 1).

Оценка активности и тяжести заболевания

Для оценки общей активности ББ рекомендовано использовать индекс BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), предложенный Международным сообществом по ББ (International Society for Behcet Disease – ISBD) [1, 3, 20]. Опросник BDCAF включает балльную

Таблица 1

Международные критерии болезни Бехчета

Симптомы	Баллы ^а
Афтозный стоматит	2
Язвы гениталий	2
Поражение глаз	2
Поражение кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест патергии	1 ^б

Примечания. ^а Сумма баллов ≥ 4 позволяет диагностировать ББ; ^б тест патергии является необязательным и не учитывается при первичном подсчете баллов. Однако там, где этот тест проводится, один дополнительный балл может быть добавлен для положительного результата.

оценку вовлеченности различных систем и органов и заполняется врачом, максимальный счет по данному индексу составляет 12 баллов (приложение 1).

Для определения тяжести ББ рекомендовано использовать классификацию, предложенную Ch. Zouboulis (приложение 2) [1, 3, 21].

Лечение

Лечение пациента с ББ рекомендовано проводить под наблюдением врача-ревматолога (в виде исключения – врача общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) на протяжении всей жизни пациента, основу его составляет медикаментозная противо-

воспалительная и иммуносупрессивная терапия. Целью лечения является достижение стойкой клинической ремиссии или как минимум стойкой низкой активности болезни, что обеспечивает предупреждение необратимых органических повреждений, стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение качества жизни и трудоспособности [1, 3, 5, 22].

Современные принципы терапии ББ с учетом преобладающих клинических симптомов представлены в табл. 2.

Таблица 2 Современные принципы терапии ББ [3, 5, 22]

Категория	Принципы и рекомендации
Всеобъемлющие принципы	ББ – хроническое заболевание, которое характеризуется чередованием обострений и ремиссий, и целью лечения ББ является быстрое подавление воспаления в период обострения, уменьшение числа рецидивов и предотвращение необратимых повреждений органов. Для оптимального ведения больных ББ необходим мультидисциплинарный подход. Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести органических поражений, а также предпочтений пациента. Офтальмологические, сосудистые, неврологические и желудочно-кишечные проявления ББ могут ассоциироваться с более тяжелым прогнозом. Проявления болезни могут улучшаться со временем у многих пациентов
Кожно-слизистые проявления	Для лечения язв слизистых оболочек рта и гениталий местно должны использоваться ГК. Для профилактики рецидивов кожно-слизистых проявлений, в первую очередь узловой эритемы и язв гениталий, должен применяться колхицин. Местные и/или системные косметические средства, используемые при лечении <i>acne vulgaris</i> , дополнительно рекомендованы при папулопустулезных и/или акнеподобных высыпаниях. Язвы на ногах при ББ могут быть обусловлены хронической венозной недостаточностью или облитерирующим васкулитом, в связи с чем лечение таких пациентов должно проводиться совместно с дерматологами и/или сосудистыми хирургами. В отдельных случаях следует назначать такие препараты, как АЗА, талидомид, ИФН γ , иФНО α и апремиласт
Поражение глаз	Лечение увеита у больных ББ требует тесного сотрудничества с офтальмологами, целью терапии является достижение и поддержание ремиссии. Любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать АЗА, ЦсА, ИФН α или иФНО α *. ГК системно нужно назначать только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом. При первичных или повторных эпизодах острого увеита, угрожающего потерей зрения, показаны высокие дозы ГК, иФНО α * или ИФН α . Дополнительно к системному лечению у пациентов с односторонним обострением увеита могут использоваться интравитреальные инъекции ГК
Изолированный передний увеит	Системное назначение иммуносупрессантов показано пациентам с изолированным передним увеитом, имеющим плохие прогностические факторы – молодой возраст, мужской пол и ранний возраст начала ББ
Острый тромбоз глубоких вен	В случае острого тромбоза глубоких вен при ББ применяются ГК и иммуносупрессанты, такие как АЗА, ЦФ или ЦсА
Рефрактерный венозный тромбоз	Пациентам с рефрактерным к терапии венозным тромбозом показано лечение иФНО α . Антикоагулянты могут быть назначены, если риск кровотечения низкий, а аневризмы легочной артерии исключены
Поражение артерий	Для лечения аневризм легочной артерии при ББ рекомендуются высокие дозы ГК и ЦФ. В рефрактерных случаях должны использоваться иФНО α . У пациентов с легочным кровотечением или высоким риском кровотечения методом выбора является эмболизация артерий, а не открытая операция. У пациентов с аневризмами периферических артерий или аорты консервативное лечение ГК и ЦФ должно предшествовать хирургическому вмешательству. В случае появления жизнеугрожающих симптомов показано оперативное лечение и стентирование артерий

Продолжение табл. 2

Категория	Принципы и рекомендации
Поражение ЖКТ	Поражение ЖКТ при ББ должно быть подтверждено эндоскопическими и/или другими методами визуализации. Следует исключить язвы, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, воспалительные заболевания кишечника и инфекции, такие как туберкулез
Рефрактерное/тяжелое поражение ЖКТ	Срочная консультация хирурга необходима в случае перфорации, кишечной непроходимости и желудочно-кишечного кровотечения у пациента с ББ. В период обострения поражения ЖКТ у больных ББ показано назначение ГК в сочетании с болезнью-модифицирующими препаратами, такими как производные 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) или АЗА. В тяжелых и/или рефрактерных случаях должны назначаться иФНОα* и/или талидомид
Поражение ЦНС	При остром паренхиматозном поражении ЦНС при ББ должны назначаться высокие дозы ГК с последующим медленным их уменьшением, совместно с иммуносупрессантами, например АЗА. Следует избегать назначения ЦсА у этих пациентов. Моноклональные антитела к ФНОα используются в качестве препаратов первой линии при тяжелом поражении ЦНС или у рефрактерных пациентов. Первый эпизод тромбоза венозных синусов головного мозга требует применения высоких доз ГК с последующим медленным их снижением. Антикоагулянты следует назначать на короткий срок, при этом должен проводиться скрининг на вовлечение экстракраниальных сосудов
Поражение суставов	Пациентам с острым артритом при ББ показано, в первую очередь, лечение колхицином. Острый моноартрит может купироваться внутрисуставным введением ГК. В случае рецидивирующего или хронического артрита должны назначаться АЗА, ИФНγ или иФНОα

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, АЗА – азатиоприн, ИФНα – интерферон α, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, ЦсА – циклоспорин А, ЦФ – циклофосфамид; * – среди показаний для назначения иФНОα официально зарегистрирован неинфекционный увеит (в том числе при ББ); для адалимумаба (Хумира) – интестинальная форма ББ

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Алекберова ЗС, Лисицына ТА. Болезнь Бехчета. В кн.: Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 210-28 [Alekberova ZS, Lisitsyna TA. Behcet's disease. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 210-28 (In Russ.)].
- Клинические рекомендации по болезни Бехчета МЗ РФ. 2018. ID: KP255. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru> [Klinicheskie rekomendatsii po bolezni Bekhcheta MZ RF [Clinical recommendations for Behcet's disease of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2018. ID: KR255. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru> (In Russ.)].
- Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: Монография. Москва; 2007. 86 с. [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta: Monografiya* [Behcet's Disease: Monograph. Moscow; 2007. 86 p. (In Russ.)].
- Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behcet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:275-80. doi: 10.1007/s12016-012-8319-x
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
- Seyahi E. Phenotypes in Behcet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug;14(5):677-89. doi: 10.1007/s11739-019-02046-y
- Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. One year in review 2018: Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36 (6 Suppl 115):13-27.
- Singer O. Cogan and Behcet Syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:75-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.007
- Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al. Behcet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016 Dec;7(1):4. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1
- International Society for Behcet Disease. Официальный сайт: <http://www.behcetdiseasesociety.org>
- Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». Официальный сайт Правительства РФ: <http://government.ru/docs/all/81971/> [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26.04.2012 № 403 «O porядке vedeniya Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta» [Decree of the Government of the Russian Federation of 04.26.2012 No. 403 «On the procedure for maintaining the Federal Register of Persons Suffering Life-threatening and Chronic Progressing Rare (Orphan) Diseases, Leading to a Reduction in the Life Span of Citizens or Their Disability, and its Regional Segments». Official website of the Government of the Russian Federation: <http://government.ru/docs/all/81971/> (In Russ.)].
- Yazici Y, Yazici H. Behcet's Syndrome. Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2010. ISBN 978-1-4419-5640-8, e-ISBN 978-1-4419-5641-5, doi: 10.1007/978-1-4419-5641-5
- Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014 Sep;261(9):1662-76. doi: 10.1007/s00415-013-7209-3
- Овчаров ПС, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):76-86 [Ovcharov PS, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, et al. Neurological and mental disorders in Behcet's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):76-86 (In Russ.)]. doi: 10.17116/JNEURO20161166176-86
- Kidd DP. Neurological complications of Behcet's syndrome. *J Neurol*. 2017 Oct;264(10):2178-83. doi: 10.1007/s00415-017-8436-9
- Skef W, Hamilton MJ, Arayssi Th. Gastrointestinal Behcet's disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 7;21(13):3801-12. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3801

17. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Лисицына ТА и др. Поражение кишечника при болезни Бехчета. Терапевтический архив. 2019;91(5):118-26 [Goloeva RG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, et al. Bowel disease in Behcet's disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(5):118-26 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000247
18. Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Kanai T. Diagnosis and management of intestinal Behcet's disease. *Clin J Gastroenterol*. 2014;7:205-12. doi: 10.1007/s12328-014-0488-0
19. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107
20. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
21. Zouboulis C, Vaiopoulos G, Macromichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades – Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheum*. 2003;21(suppl.30):S19-S26.
22. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/ синдромом Бехчета (EULAR, 2018). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):133-41 [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141

Приложение 1

Оценка активности заболевания [19]

Индекс активности болезни Бехчета (Behcet's Disease Current Activity Form – BDCAF)

При подсчете индекса учитываются симптомы, относящиеся, по мнению врача, к проявлениям ББ и присутствующие у пациента не менее 4 нед к моменту осмотра.

Представление пациента об активности болезни

Задайте пациенту следующий вопрос:

«Думая только про Вашу ББ, выберите выражение лица, которое отражает Ваше самочувствие в течение последних 4 недель»



Головная боль, язвы на слизистой оболочке рта, язвы гениталий, поражение кожи, суставов и ЖКТ

Спросите пациента и заполните соответствующие ячейки:

«За последние 4 недели были ли у Вас...»

(пожалуйста, заполните одну ячейку на строке)

	Не было	Присутствует в последние 4 недели
Головная боль		
Язвы во рту		
Язвы гениталий		
Узловатая эритема кожи		
Пустулы на коже		
Суставы – артралгии		
Суставы – артрит		
Тошнота / рвота / боль в животе		
Диарея + кровь в стуле		

Поражение глаз

Спросите следующее:

«За последние 4 недели были ли у Вас...»

	Правый глаз		Левый глаз	
Покраснение глаз	Нет	Да	Нет	Да
Боль в глазах	Нет	Да	Нет	Да
«Туман» перед глазами или снижение остроты зрения	Нет	Да	Нет	Да

Если что-либо из вышесказанного присутствует: «Это новый симптом?»

(Выберите правильный ответ)

Нет

Да

Поражение нервной системы

(включает внутримозговые сосудистые нарушения)

Новыми симптомами поражения нервной системы и сосудов считаются в том случае, если они не отмечались ранее пациентом или врачом. Спросите следующее:

«За последние 4 недели были ли у Вас следующие симптомы?»

	Нет	Да	Отметить, если «новые»
Обмороки			
Нарушение речи			
Нарушение слуха			
«Туман» / двоение перед глазами			
Слабость / онемение лица			
Слабость / онемение руки			
Слабость / онемение ноги			
Потеря памяти			
Нарушение координации движений			

Есть ли доказательства нового активного поражения нервной системы?

(Выберите правильный ответ)

Нет

Да

Поражение крупных сосудов

(исключая внутримозговые сосуды)

Спросите следующее:

«За последние 4 недели были ли у Вас следующие симптомы?»

	Нет	Да	Отметить, если «новые»
Боль в грудной клетке			
Одышка			
Кровохарканье			
Боль / отек / изменение цвета лица			
Боль / отек / изменение цвета руки			
Боль / отек / изменение цвета ноги			

Есть ли доказательства нового активного поражения крупных сосудов?

(Выберите правильный ответ)

Нет

Да

Общая оценка активности болезни врачом

Выберите выражение лица, которое отражает Ваше мнение об активности болезни пациента в течение последних 4 недель:



Индекс активности болезни Бехчета

Суммируйте все пункты, отмеченные серым (словом «Да» и галочками)

Счет:													
Индекс активности:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Трансформация индекса активности в шкалу интервалов:	0	3	5	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20

Примечание. Максимальный счет по индексу активности ББ составляет 12 баллов и представляется в виде трансформированного по шкале интервалов индекса (максимальный счет – 20); также фиксируются ответы, касающиеся восприятия пациентом активности заболевания за предыдущие 4 недели по визуальной аналоговой шкале, состоящей из семи различных выражений лица (по шкале от 1 до 7), и общего восприятия клиницистом активности заболевания (шкала от 1 до 7).

Приложение 2

Оценка степени тяжести заболевания [20]

Низкая степень тяжести подразумевает наличие у больных таких симптомов, как:

- афты слизистой оболочки рта;
- язвы гениталий;
- типичные кожные повреждения (узловатая эритема, папулопустулезные высыпания, фолликулит, лейкоцитокластический васкулит);
- артралгии;
- рецидивирующие головные боли;
- эпидидимит;
- незначительные симптомы со стороны ЖКТ (хроническая диарея, рецидивирующие боли в животе);
- боли в грудной клетке плеврального характера;
- поверхностные венозные тромбозы.

Средняя степень тяжести определяется у тех больных, в клиническую картину которых входят:

- артрит;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- передний увеит;
- желудочно-кишечные кровотечения.

Тяжелая форма ББ включает:

- задний увеит, панувеит, васкулит сетчатки;
- тромбоз артерий или аневризмы;
- тромбоз крупных вен (нижняя полая вена, печеночная вена);
- неврологические проявления (гемипарез, психоэмоциональные расстройства и др);
- перфорацию кишечника.

Вопросы для самоконтроля

1. ББ относится к следующей группе заболеваний:
А. Системные васкулиты
Б. Спондилоартриты
В. Микросталлические артриты
2. Какова распространенность ББ в России?
А. Менее 10 случаев на 100 тыс. населения
Б. 50–70 случаев на 100 тыс. населения
В. Более 100 случаев на 100 тыс. населения
3. Какая частота рецидивов афтозного стоматита имеет диагностическое значение при ББ?
А. Более 10 раз в год
Б. Более 5 раз в год
В. Более 3 раз в год
4. Выберите типичную для ББ характеристику афт на слизистой оболочке рта:
А. Афты различных размеров, одиночные или множественные, глубокие, с возвышающимися эритематозными краями, часто покрытые белым или желтоватым налетом
Б. Афты поверхностные, с неровными контурами, образуют ажурный рисунок на слизистой оболочке
В. Афты появляются одновременно с полиморфными высыпаниями на слизистых оболочках (пузырьками, папулами, пятнами), гингивитом, имеют склонность к слиянию, поражается красная кайма губ
5. Какое поражение глаз наиболее типично для больных ББ?
А. Передний односторонний увеит (конъюнктивит, иридоциклит)
Б. Задний или генерализованный двусторонний рецидивирующий увеит
В. Гранулематозный увеит
6. Какой отдел кишечника наиболее часто поражается при ББ?
А. Двенадцатиперстная и тощая кишка
Б. Илеоцекальный отдел
В. Прямая кишка
7. Выберите наиболее типичную характеристику суставного синдрома при ББ:
А. Эрозивный полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп
Б. Неэрозивный моноартрит крупных суставов
В. Неэрозивный асимметричный олигоартрит средних и крупных суставов
8. Выберите два наиболее частых типа поражения сосудов у пациентов с ББ:
А. Артериальный тромбоз
Б. Тромбоз периферических вен
В. Артериальная аневризма
Г. Тромбоз венозных синусов головного мозга
9. Какие три препарата предпочтительны для лечения активного увеита при ББ?
А. Метилпреднизолон
Б. Колхицин
В. Циклоспорин А
Г. Азатиоприн
10. Какой препарат нежелательно назначать при паренхиматозном поражении ЦНС у больных ББ?
А. Колхицин
Б. Циклоспорин А
В. Азатиоприн
Г. Месалазин

Ответы — на с. 607

Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные

Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,3}

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

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Russian 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 19.08.19



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



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

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. В спектре «провоспалительных» цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА, большое внимание уделяется изучению роли интерлейкина 6 (ИЛ6). Внедрение в клиническую практику моноклональных антител к ИЛ6-рецепторам тоцилизумаба и сарилумаба, ингибирующих активность этого цитокина, является важным шагом на пути совершенствования терапии РА. В обзоре рассмотрены данные основных рандомизированных контролируемых исследований, касающихся эффективности и безопасности сарилумаба при РА, и обсуждены перспективы применения сарилумаба в терапии этого заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерлейкин 6; сарилумаб.

Для ссылки: Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):564–577.

THE EFFICACY AND SAFETY OF SARILUMAB, FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST INTERLEUKIN 6 RECEPTOR, IN RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW EVIDENCE

Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic damage of internal organs and leads to early disability and shorter life expectancy in patients. Much attention is paid to studying the role of interleukin 6 (IL6) in the spectrum of proinflammatory cytokines involved in the pathogenesis of RA. The clinical introduction of anti-IL receptor monoclonal antibodies, such as tocilizumab and sarilumab, that inhibit the activity of this cytokine, is an important step in the improvement of RA treatment. The review considers the data from the main randomized controlled trials of the efficacy and safety of sarilumab in RA and discusses the prospects for using the drug to treat this disease.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin 6; sarilumab.

For reference: Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):564–577 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-577

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эро-

зивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1–3].

Для лечения РА разрабатываются инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [4–7], применение которых позволяет повысить эффективность «патогенетической» терапии и создает предпосылки для ее персонификации [8].

Особое внимание уделяется интерлейкину 6 (ИЛ6), который функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» «регулятор» разнообразных «нормальных» и «патологических» процессов — острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка), врожденного и приобретенного иммунитета, гемопоэза, неоангиогенеза, ремоделирования костной ткани, нейроэндокринной системы и др. [4, 9–11]. Плейотропные биологические эффекты ИЛ6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы — JAK-STAT (Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription proteins). ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающая цепь (ИЛ6Р α), и трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ6Р β), который является сигнальным рецептором. мИЛ6Р α экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и др.), в то время как gp130 (ИЛ6Р β) присутствует практически на всех клетках организма человека. В кровяном русле и тканях присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р α , которая предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, в комплексе с ИЛ6, обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р α . Этот процесс получил название «транс-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р, определяется как «классическая» сигнализация (или цис-сигнализация). Полагают, что «транс-сигнализация» в большей степени определяет «патогенные» эффекты ИЛ6, чем «классическая» сигнализация. Недавно охарактеризован новый механизм действия ИЛ6 — «транс-презентация» (trans-presentation), суть которого заключается в том, что ИЛ6 вначале связывается с ИЛ6Р, присутствующим в цитоплазме дендритных клетках, затем комплекс ИЛ6–ИЛ6Р транспортируется на клеточную мембрану и, взаимодействуя с мембранным gp130 близко расположенных Т-клеток, индуцирует их поляризацию в направлении формирования «патогенных» Th17-клеток.

Внедрение в клиническую практику в 2010 г. гуманизированных мАТ (тоцилизумаб — ТЦЗ) [12], а в 2014 г. — полностью человеческих мАТ (сарилумаб — САР) [13, 14] к ИЛ6Р является важным шагом на пути совершенствования терапии РА и других ИВРЗ, которые определяются как «ИЛ6-зависимые» болезни человека. ТЦЗ (Tocilizumab, Актемра, Roche) и САР (Кевзара, Санофи) связываются с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют все три сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [11].

ТЦЗ назначают в дозе 4 мг/кг раз в 4 нед внутривенно (в/в) или 162 мг/нед подкожно (п/к). При отсутствии достаточного эффекта возможно увеличение дозы ТЦЗ до 8 мг/кг раз в 4 нед или 162 мг/нед [15]. САР применяется в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед п/к, а при развитии нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как нейтропения, тромбоцитопения, увеличение концентрации печеночных

трансаминаз, рекомендуется снижение дозы до 150 мг 1 раз в 2 нед [16]. Будучи полностью человеческими мАТ, САР не индуцирует комплемент-зависимую и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, что определяет низкую частоту инфузионных реакций [17]. Время для достижения максимальной концентрации (tmax) САР в крови составляет 2–4 дня, а равновесного состояния — 14–16 дней. Катаболизм САР не связан с CYP450, период полувыведения зависит от дозы и составляет 8 дней при введении САР 150 мг 1 раз в 2 нед и 10 дней — 200 мг 1 раз в 2 нед. После достижения равновесного состояния, при отмене САР, полная элиминация препарата из плазмы наблюдается через 28 дней (САР 150 мг) и 48 дней (САР 200 мг). Поскольку САР не метаболизируется в почках и печени, при нарушении их функции изменения режима дозирования не требуется.

Характеристика основных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), послуживших основанием для регистрации САР с целью лечения РА, суммированы в табл. 1. В эти исследования были включены пациенты, резистентные к терапии метотрексатом (МТ), базисными противовоспалительными препаратами (БВП), ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Специальные протоколы были посвящены сравнительной эффективности САР и человеческих мАТ к ФНО α — адалимумаба (АДА), а также ТЦЗ, в том числе при «переключении» терапии с одного препарата на другой.

РКИ фазы II

В рамках фазы II эффективность различных доз САР изучалась в исследовании MOBILITY (часть А) [17]. В это исследование вошли 306 пациентов с РА, с недостаточной эффективностью терапии МТ, которые были рандомизированы на несколько групп: САР в дозах 100 мг 1 раз в 2 нед, 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед, 100 мг раз в неделю и 150 мг раз в неделю. Достижение первичной конечной точки (ACR20) отмечено у 46% пациентов в группе плацебо (ПЛ) и у 49; 67; 65 и 72% пациентов в группах, получавших САР в перечисленных выше дозах, соответственно. Эффективность всех доз САР (за исключением 100 мг 1 раз в 2 нед) была статистически значимо выше, чем в группе ПЛ. Сходные данные получены при анализе «вторичной» конечной точки (DAS28 <2,6): САР 150 мг раз в 2 нед ($p=0,0152$), САР 200 мг 1 раз в 2 нед ($p=0,0018$), САР 100 мг раз в неделю ($p=0,0107$) и САР 150 мг раз в неделю ($p=0,0005$) по сравнению с ПЛ. Поскольку эффективность и безопасность САР при введении 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед была сходной, в исследованиях фазы III эти параметры оценивались при использовании САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед.

РКИ фазы III

Основные материалы РПКИ фазы III САР суммированы в табл. 2. В исследование MOBILITY (часть В) [18] было включено 1369 пациентов с РА с недостаточной эффективностью МТ (у 20% имела место резистентность к ГИБП), которым проводилось лечение САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы ПЛ, САР 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед. «Первичными» конечными точками были эффект по ACR20 (через 24 нед), динамика HAQ-DI (через 16 нед) и счета Шарпа / ван дер Хейде (через 52 нед). «Вторичными» конечными точками были стойкий эффект по ACR70 (сохранение эффекта

Таблица 1 Характеристика исследований CAP при РА

Исследование	Популяция	Лечение	Контроль	Длительность, нед	Первичные конечные точки
<i>Рандомизированные контролируемые исследования</i>					
M.C. Genovese и соавт. [18], MOBILITY-B	n=306 Резистентность к МТ (24,4% применяли ГИБП)	CAP + МТ Дозы CAP: 100 мг раз в неделю, 150 мг раз в неделю, 100 мг 1 раз в 2 нед, 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед	ПЛ + МТ	12	ACR20 (12 нед)
R. Fleischmann и соавт. [19], TARGET	n=546 Резистентность/непереносимость ингибиторов ФНОα	CAP + БПВП Дозы CAP 150 мг 1 раз в 2 нед 200 мг 1 раз в 2 нед	ПЛ + БПВП	24	ACR20 (24 нед) Динамика HAQ-DI* по сравнению с исходным (12 нед)
G.R. Burmester и соавт. [20], MONARCH	n=369 Резистентность/непереносимость МТ	Монотерапия CAP Доза CAP 200 мг 1 раз в 2 нед	Монотерапия АДА	24	Динамика DAS28-COЭ (24 нед)
<i>Открытые исследования</i>					
A.F. Wells и соавт. [21], ONE	n=132	CAP 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед		24	ACR20/50/70; синтез АЛА
P. Emery и соавт. [22], ASCERTAIN	n=202 Резистентность/непереносимость ингибиторов ФНОα	CAP+ БПВП Дозы CAP 150 мг 1 раз в 2 нед 200 мг 1 раз в 2 нед	ТЦЗ + БПВП Доза ТЦЗ 4–8 мг/кг		Безопасность
M.C. Genovese и соавт. [23], EXTEND	n=2023 Резистентность/непереносимость БПВП и ингибиторов ФНОα	CAP + БПВП Монотерапия CAP		264 (минимально)	Безопасность
Открытая фаза исследований MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN, ONE					

Примечание. MOBILITY-B – Monoclonal Antibody to IL-6Rα in RA Patients: a Pivotal Trial with X-ray, HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire without Disability Index, ACR – Американская коллегия ревматологов, DAS – Disease Activity Score, АЛА – антилекарственные антитела.

≥6 мес) и динамика индексов активности РА. Как видно из табл. 2, обе дозы CAP по всем параметрам превосходили ПЛ ($p < 0,0001$), эффективность CAP сохранялась в течение 52 нед. Предшествующая терапия ГИБП не влияла на эффективность лечения CAP.

В исследование TARGET (24 нед) [19] вошли пациенты с недостаточным эффектом или низкой толерантностью к лечению ингибиторами ФНОα, которые (как и в предыдущем исследовании) были рандомизированы (1:1:1) на группы, получавшие CAP 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед и ПЛ. Все пациенты продолжали лечение БПВП (МТ, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин), а 60% пациентов – низкими дозами глюкокортикоидов (ГК). Эффективность CAP 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед (ACR20) была достоверно выше, чем ПЛ ($p < 0,0001$). Сходные данные отмечены в отношении динамики HAQ-DI. Прием ГК не влиял на результаты терапии.

Особый интерес представляет исследование MONARCH (длительность 24 нед), в котором сравнивалась эффективность монотерапии CAP и АДА [20]. В исследование вошли 369 пациентов с недостаточной эффективностью (или плохой переносимостью) МТ, которые были рандомизированы на две группы: CAP 200 мг 1 раз в 2 нед и АДА (40 мг 1 раз в 2 нед). «Первичными» конечными точками были динамика DAS28-COЭ, а «вторичными» конечными точками – эффект по ACR/20/50/70, динамика HAQ-DI, SF-36 (The Short Form-36), FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale). Исследование завершили 90% пациентов в группе CAP и 84% пациентов в группе АДА. Снижение DAS28-COЭ было более значимым в группе CAP ($-3,28$), чем АДА

($-2,20$; $p < 0,0001$). Частота ремиссии (DAS28-COЭ $< 2,6$) была достоверно выше в группе CAP (26,6%), чем АДА (7%; $p < 0,0001$). Следует, однако, подчеркнуть, что комбинированная терапия АДА и МТ эффективнее монотерапии АДА [24], в то время как эффективность ТЦЗ меньше зависит от сопутствующего применения МТ [25]. По данным открытой фазы этого исследования, эффективность терапии в группах пациентов, продолжавших получать монотерапию CAP (200 мг 1 раз в 2 нед) и «переключенных» с АДА на CAP (200 мг 1 раз в 2 нед), сходна, однако положительная динамика HAQ-DI более выражена у пациентов, леченных CAP, чем у «переключенных» с АДА на CAP [26].

Недавно было завершено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) фазы III KAKENASI, в которое было включено 243 пациента с РА, активным, несмотря на лечение МТ [27]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1:1 на группы, получавшие CAP 150 мг раз в 2 нед, CAP 200 мг раз в 2 нед, ПЛ (24 нед) в комбинации с МТ, а через 24 нед пациенты группы ПЛ были «переключены» на лечение CAP 150 мг раз в 2 нед или CAP 200 мг 1 раз в 2 нед. Эффективность CAP (ACR20) была достоверно выше, чем ПЛ (см. табл. 2), и сохранялась в течение 52 нед. Эффект по ACR20 имел место у 71,6% пациентов в группе CAP 150 мг 1 раз в 2 нед, 60% пациентов в группе CAP 200 мг 1 раз в 2 нед, а у пациентов в группе ПЛ, «переключенных» на лечение CAP (через 24 нед), – соответственно 64,3 и 66,7%. Динамика индекса HAQ-DI ($\geq 0,3$ ед) не зависела от дозы CAP. Сходные закономерности получены при анализе других «вторичных» конечных точек. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что лечение CAP в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед бы-

Таблица 2 Эффективность и безопасность САР при РА по данным РПКИ

Исследование	Характеристика пациентов	САР/контроль	«Первичная» конечная точка	«Вторичная» конечная точка	НЛР
M.C. Genovese и соавт. [18], MOBILITY-B	Резистентные к МТ	1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ 3. ПЛ + МТ	ACR20 (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 58% vs 33,4% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 66,4% vs 33,4% p<0,0001 HAQ-DI (16 нед) CAP 150 мг vs ПЛ -0,53 vs -0,29 p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ -0,55 vs -0,29 p<0,0001 Счет Шарпа / ван дер Хейде CAP 150 мг vs ПЛ 0,90 vs 2,78 p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 0,25 vs 2,78 p<0,0001	ACR70 (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 12,8% vs 3% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 14,8% vs 3% p<0,0001 DAS28-CPБ (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 27,8% vs 10,1% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 34,1% vs 10,1% p<0,0001 СДАИ (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 10,3% vs 5% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 13,8% vs 5% p<0,0001	Тяжелые НЛР 1. 8,8% 2. 11,3% 3. 5,4% НЛР, ведущие к прерыванию лечения 1. 12,5% 2. 13,9% 3. 4,7% Инфекции 1. 40,1% 2. 36,6% 3. 31,1% Инъекционные реакции 1. 9% 2. 10,1% 3. 1,2% Опухоли 1. 0,9% 2. 0,7% 3. 0,2% НЛР, ведущие к летальности 1. 0,5% 2. 0,2% 3. 0,5% p>0,05 во всех случаях
R. Fleischmann и соавт. [19], TARGET	Резистентные к ингибиторам ФНОα	1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП 3. ПЛ + БПВП	ACR20 (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 55,8% vs 33,7% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 60,9% vs 33,7% p<0,0001 HAQ-DI (12 нед) CAP 150 мг vs ПЛ -0,5 vs -0,23 p<0,01 CAP 200 мг vs ПЛ -0,6 vs -0,3 p<0,001	ACR50 (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 37% vs 18,2% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 40,8% vs 18,2% p<0,0001 ACR70 (24 нед) CAP 150 мг vs ПЛ 19,9% vs 7,2% p<0,0001 CAP 200 мг vs ПЛ 16,3% vs 7,2% p<0,0001	Тяжелые НЛР 1. 3,3% 2. 5,43% 3. 3,3% НЛР, ведущие к прерыванию лечения 1. 7,75% 2. 9,2% 3. 4,4% Инфекции 1. 22,11% 2. 30,4% 3. 26,5% Инъекционные реакции 1. 7,2% 2. 8,2% 3. 1,1% Опухоли 1. 1% 2. 1% 3. 1% НЛР, ведущий к летальности 1. 0% 2. 0% 3. 0,6% p>0,05 во всех случаях
G.R. Burmester и соавт. [20], MONARCH	Резистентные к МТ	1. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия 2. АДА 40 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия	DAS28-CO3 (24 нед) CAP vs АДА 3,5 vs 4,5% p<0,0001	DAS28-CPБ <2,6 (24 нед) CAP vs АДА 26,6% vs 7% p<0,0001 HAQ-DI (24 нед) CAP vs АДА 1 vs 2 p<0,0037 ACR20 (24 нед) CAP vs АДА 71,4% vs 58,4% p<0,0072 ACR50 (24 нед) CAP vs АДА 45,7% vs 29,7% p<0,0017 ACR70 (24 нед) CAP vs АДА	Тяжелые НЛР 1. 4,9% 2. 6,5% НЛР, ведущие к прерыванию лечения 1. 6,0% 2. 7,1% Инфекции 1. 28,8% 2. 27,7% Тяжелые инфекции 1. 1,1% 2. 1,1% Нейтропения 1. 13,5% 2. 0,5% Инъекционные реакции 1. 17,2%

Продолжение табл. 2

Исследование	Характеристика пациентов	САР/контроль	«Первичная» конечная точка	«Вторичная» конечная точка	НЛР
				23,4% vs 11,9%	2. 4,3% Летальность 1. 0,5% 2. 0% p>0,05 во всех случаях
Y. Tanaka и соавт. [27], KAKENASI	Резистентные к МТ	24 нед 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ 52 нед 1. ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ 2. ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ 3. ПЛ + МТ	ACR20 (24 нед) САР 150 мг vs ПЛ 67,9% vs 14,8% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 57,5% vs 14,8% p<0,0001	ACR50 (52 нед) ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед 57,1% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 66% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 45,7% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 60% ACR70 ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед 28,6% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 20% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 35,8% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 27,5% DAS28-CP5 <2,6 ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед 50% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 60% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 50,6% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 53,8% CDAI <2,8 ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед – 7,1% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 0% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 21,0% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 18,8% SDAI <3,3 ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед – 14,3% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 6,7% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 23,5% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 22,5% HAQ-DI (MCID ≥0,3) ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед – 64,3% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 53,3% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 56,8% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 53,8%	
H. Kameda и соавт. [28], HARUKA	Резистентные к БПВП (кроме МТ)	1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП	ACR20 (24 нед) 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 73,3% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 64,5% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 80% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 73% ACR50 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 46,7% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 45,2% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 66,7% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 53,3% ACR70 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 30,7% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 25,8% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 40% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 33,3% DAS28-CP5 (<2,6) (24 нед) 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 50% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 45,2% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 60% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 73,3% DAS28-CP5 (<2,6) (52 нед) 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 50% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 51,6% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 66,7% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 60% HAQ-DI (MCID≥0,3) (24 нед) 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 53,3% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 41,9% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 60% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 46,7% HAQ-DI (MCID ≥0,3) (52 нед) 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 56,7% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 54,8% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 66,7% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 40,0%	Тяжелые НЛР 1. 2,2% 2. 6,5% 3. 0% 4. 20,0% НЛР, ведущие к прерыванию лечения 1. 3,3% 2. 0% 3. 13,3% 4. 33,3% Инфекции 1. 70,0% 2. 52,6% 3. 33,31% 4. 40,0% НЛР, ведущие к летальности 1. 0% 2. 0% 3. 0% 4. 0%	

стнее вызывает снижение активности РА, чем в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед. Так, через 12 нед эффект терапии (SDAI $\leq 3,3$) отмечен в группе CAP 150 мг 1 раз в 2 нед у 2,5% пациентов, в группе CAP 200 мг 1 раз в 2 нед — у 8,8% ($p < 0,01$); а в группе ПЛ отсутствовал; через 24 нед — у 6,2; 12,5 ($p < 0,01$) и 1,2% соответственно. Сходные данные получены и при использовании индекса CDAI ($< 2,8$): 1,2; 6,3 ($p < 0,05$) и 0% соответственно (через 12 нед) и -6,2; 10 ($p < 0,05$) и 1,2% через 24 нед соответственно. Нормализация концентрации СРБ ($\leq 0,02$ мг/л) имела место через 2 и 4 нед у 22,5 и 39,2% пациентов, получавших CAP в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед, и у 33,8 и 51,9% — в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. В группе ПЛ нормализации СРБ не отмечено на протяжении всего периода лечения (со 2-й до 24-й недели).

Целью исследования HARUKA [28] было изучение длительной эффективности и безопасности монотерапии CAP и комбинированной терапии CAP и БПВП (кроме МТ) при РА. Было показано, что CAP в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед эффективен у пациентов с активным РА как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии с БПВП и характеризуется удовлетворительным профилем безопасности.

Анализ материалов РПКИ MOBILITY и TARGET ($n=1743$) свидетельствует о более высокой эффективности CAP в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с ПЛ независимо от пола, возраста, «серопозитивности» по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), индекса массы тела, числа предшествующих БПВП, курения. Отмечена умеренная тенденция к более низкой эффективности CAP в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед у пациентов, «серонегативных» по РФ и АЦЦП и с массой тела > 100 кг [29].

Из 1197 пациентов, включенных в исследование MOBILITY (Monoclonal Antibody to IL-6Ra in RA Patients: a Pivotal Trial with X-ray), 901 пациент вошел в открытую фазу исследования EXTEND [23], в течение которой (1 год) они получали лечение CAP в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед, а в случае развития НЛР — 150 мг 1 раз в 2 нед. Не выявлено снижения клинической эффективности терапии и «потери» эффекта при снижении дозы CAP с 200 мг 1 раз в 2 нед до 150 мг 1 раз в 2 нед, но более выраженное замедление прогрессирования деструкции суставов у пациентов, которые в течение всего периода лечения получали CAP в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. Сходные данные получены при оценке результатов 5-летнего наблюдения пациентов РКИ MOBILITY [30] и объединенной группы пациентов, вошедших в РКИ MOBILITY и TARGET [31]. Согласно предварительному анализу результатов исследования EXTEND, отмена БПВП не приводит к снижению эффективности терапии CAP ($n=42$), по сравнению с пациентами, получавшими в течение всего периода наблюдения комбинированную терапию CAP и БПВП ($n=1851$) или монотерапию CAP ($n=111$) [32].

В другом исследовании в рамках программы ASCERTAIN-EXTEND было показано, что «переключение» пациентов с приема CAP 150 мг 1 раз в 2 нед и ТЦЗ 4 мг 1 раз в 4 нед на CAP 200 мг 2 раза в 2 нед приводит к достоверному нарастанию эффективности терапии, особенно у пациентов, ранее получавших ТЦЗ с недостаточным эффектом [33, 34].

Определенный интерес представляют результаты лечения CAP российской популяции пациентов с РА ($n=151$) [35], которые вошли в РКИ MOBILITY. У пациентов в обеих группах CAP (по сравнению с ПЛ) отмечено статистиче-

ски значимое улучшение: эффект по ACR20, частота ремиссии (DAS28-СРБ $< 2,6$ и CDAI $\leq 2,8$) через 24 нед, положительная динамика индекса HAQ-DI через 16 нед, замедление прогрессирования структурных изменений суставов.

Состояние здоровья по мнению пациента (patient-reported outcome)

В настоящее время наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии РА (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов и др.) особое внимание привлекают показатели, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome — PRO) [36–38]. К ним относятся выраженность боли, усталость, качество сна, общее самочувствие, настроение и др., оказывающие значительный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [39–41], но не всегда коррелирующие с лабораторными (и даже клиническими) биомаркерами активности воспаления, а также мнением врача о состоянии больного и эффективности терапии. Все это вместе взятое затрудняет реализацию стратегии терапии РА — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target) [42].

Участие ИЛ6 в регуляции функции центральной нервной системы и эндокринной системы (ось гипоталамус—гипофиз—надпочечник) свидетельствует о потенциальной патогенетической роли этого цитокина в развитии широкого спектра клинических симптомов (боль, усталость, депрессия и др.), являющихся основными компонентами PRO при РА [43–46]. В связи с этим анализ влияния CAP на показатели PRO при РА представляет особый интерес [47].

По данным РКИ MOBILITY, лечение CAP в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и CAP 200 мг 1 раз в 2 нед через 16, 24 и 52 нед ассоциировалось с достоверным увеличением числа пациентов, достигших клинически значимой положительной динамики индекса HAQ-DI ($\geq 0,3$) по сравнению с ПЛ ($p=0,0012$ и $p < 0,0001$ через 16 нед соответственно и $p < 0,0001$ через 24 и 52 нед соответственно) [18]. Post-hoc анализ результатов этого исследования [48] подтверждает выраженное положительное влияние CAP на показатели качества жизни, связанного со здоровьем (Health Related Quality of Life — HRQL) и общего состояния по мнению пациента (patient global assessment — PtGA): выраженность боли (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ), HAQ-DI, FACIT-F, SF-36. По данным этого анализа, лечение CAP (150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед) приводило к значительному улучшению показателей PtGA, боли, индексов HAQ-DI и FACIT-F уже через 2 нед от начала терапии, которое сохранялось в течение 24 и 52 нед ($p < 0,0001$; табл. 3). Кроме того, лечение CAP ассоциировалось с улучшением «физического» и «психологического» компонентов индекса SF-36 по сравнению с ПЛ ($p < 0,05$ через 24 нед) и всех 8 доменов SF-36 (через 24 и 52 нед; $p < 0,05$). В целом, число пациентов с «минимально клинически эффективными различиями» (minimally clinically important differences — MCIDs) в группах CAP было достоверно выше, чем в группе ПЛ, в отношении всех анализируемых показателей PRO и отдельных доменов SF-36 ($p < 0,05$). Значимая положительная динамика показателей PRO имела место у подавляющего большинства пациентов (59–90%), у которых отмечался эффект терапии (ACR20). Число пациентов, у которых отмечена нормализация значений почти всех доменов FACIT-F и SF-36 (через 24 нед), было достоверно выше в группе, получавшей CAP 150 мг 1 раз в 2 нед и особенно 200 мг 1 раз в 2 нед, чем ПЛ ($p < 0,05$).

Таблица 3 Динамика показателей состояния здоровья по мнению пациента (patient-reported outcome – PRO) на фоне лечения САР при РА

Исследование	Лечение (n)	Исходный	Динамика через 24 нед от исходного	Динамика через 52 нед от исходного
<i>MOBILITY [17, 18]</i>				
Боль	САР 150 мг + МТ (n=400)	65,4±21,4	-28,5±1,4 (p<0,001)	-32,7±1,4 (p<0,0001)
	САР 200 мг + МТ (n=399)	66,7±21,4	-31,8±1,3 (p<0,001)	-33,1±1,4 (p<0,001)
	ПЛ + МТ (n=398)	63,7±19,9	-15,4±1,4 (p<0,001)	-19,3±1,6 (н.д.)
Недомогание	САР 50 мг + МТ (n=400)	26,3±9,8	8,6±0,5 (p<0,001)	9,1±0,5 (p<0,001)
	САР 200 мг + МТ (n=399)	25,9±10,4	27,2±0,5 (p<0,001)	9,2±0,5 (p<0,001)
	ПЛ + МТ (n=398)	27,2±10,4	5,8±0,5 (н.д.)	6,1±0,5 (н.д.)
Нарушение настроения (депрессия и др.)	САР 150 мг + МТ (n=400)	39,0±11,3	5,7±0,6 (p<0,05)	7,1±0,6 (н.д.)
	САР 200 мг + МТ (n=399)	38,7±12,0	8,2±0,6 (p<0,001)	8,4±0,6 (p<0,001)
	ПЛ + МТ (n=398)	38,9±11,4	3,9±0,6 (н.д.)	5,5±0,7 (н.д.)
<i>TARGET [19]</i>				
Боль	САР 150 мг + БПВП (n=181)	71,0±19,3	-26,9 (p<0,001)	-31,9±2,1 (p<0,001)
	САР 200 мг + БПВП (n=184)	74,9±18,4	-30,6 (p<0,001)	-33,7±2,0 (p<0,0001)
	ПЛ + БПВП (n=181)	71,6±18,2	н.д.	-21,3±2,3 (н.д.)
Недомогание	САР 150 мг + БПВП (n=181)	23,5±10,6	8,0±0,7 (p<0,05)	9,9±0,8 (p<0,05)
	САР 200 мг + БПВП (n=184)	23,1±10,8	9,5±0,7 (p<0,001)	10,1±0,8 (p<0,05)
	ПЛ + БПВП (n=181)	23,7±10,8	5,6±0,7 (н.д.)	6,8±0,9 (н.д.)
Нарушение настроения (депрессия и др.)	САР 150 мг + БПВП (n=181)	38,6±11,4	5,1±0,8 (н.д.)	6,3±0,8 (н.д.)
	200 мг + БПВП (n=184)	38,6±11,4	6,5±0,7 (p<0,001)	6,8±0,8 (н.д.)
	ПЛ + БПВП (n=181)	38,5±12,6	3,5±0,7 (н.д.)	4,7±0,9 (н.д.)
<i>MONARCH [20]</i>				
Боль	200 мг (n=184)	70,9±18,8	-32,2±1,8 (p<0,001)	Нет данных
	АДА (n=185)	70,3±19,3	-27,4±1,8 (н.д.)	
Недомогание	200 мг (n=184)	23,6±8,8	10,2±0,7 (н.д.)	
	АДА (n=185)	24,4±10,3	8,4±0,7 (н.д.)	
Нарушение настроения (депрессия и др.)	200 мг (n=184)	36,4±10,4	7,9±0,8 (н.д.)	
	АДА (n=185)	39,6±11,6	6,8±0,8 (н.д.)	

Примечание. Значения представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; н.д. – не достоверно.

По данным исследования TARGET, лечение САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг/нед сопровождалось достоверной положительной динамикой индекса HAQ-DI (p=0,0007 и p=0,0004 соответственно). Кроме того, по сравнению с ПЛ, у большего числа пациентов наблюдалось клинически значимая положительная динамика HAQ-DI (≥0,22 ед.) [49]: 47% в группе САР 150 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0137), 56% в группе САР 200 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0001) и 35,4% в группе ПЛ [19]. По данным анализа post-hoc, лечение САР в комбинации с БПВП ассоциировалось с достоверной положительной динамикой параметров PGA и боли (p<0,0001 через 12 и 24 нед), HAQ-DI (p<0,001 через 12 нед и p<0,05 через 24 нед), «физического» (p<0,001 через 24 нед) и «психологического» (p<0,05 через 12 нед) компонентов SF-36. Значительная положительная динамика в группах, получавших обе дозы САР, отмечена в отношении почти всех доменов SF-36 через 12 и 24 нед (p<0,05). Кроме того, отмечено значительное улучшение показателя WSA-RA (Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis) в группах САР 150 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0004) и САР 200 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0003) по сравнению с ПЛ, в отношении влияния на такие параметры, как «презентизм» (присутствие на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда) и «абсентизм» (отсутствие на рабочем месте). Число пациентов, имеющих улучшение (согласно MCIDs) подавляющего большинства параметров PRO, в группах, получавших САР, было достоверно больше, чем в группе ПЛ (p<0,05).

В исследовании MONARCH показатели HAQ-DI, SF-36 и FACIT-F были «вторичными» конечными точками,

которые анализировались у всех пациентов через 24 нед [20]. Положительная динамика среднего значения HAQ-DI в группе пациентов, получавших САР 200 мг 1 раз в 2 нед (-0,61), была более существенной, чем в группе АДА 40 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0037). Число пациентов с «клинически значимым улучшением» (≥0,22 и ≥0,3 ед) было больше на фоне САР, чем АДА (p<0,01 в обоих случаях). Преимущества САР по сравнению с АДА отмечены в отношении динамики «физического» компонента SF-36 уже через 12 нед терапии, в то время как статистически достоверные различия в динамике индекса FACIT-F и значения «психологического» компонента SF-36 (через 24 нед) отсутствовали.

Интересные данные получены при использовании для оценки эффективности САР (PKI TARGET и MONARCH), индекса RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease) [50], представляющего собой композитный индекс, отражающий основные компоненты PRO [51–54]. Установлено, что лечение САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед (TARGET) и САР 200 мг 1 раз в 2 нед (MONARCH) достоверно эффективнее ПЛ (в комбинации с БПВП) и АДА соответственно в отношении динамики индекса RAID через 12 нед (-0,93 и -1,13; -0,49 соответственно) и 24 нед (-0,75 и -1,1; -0,78 соответственно; p<0,05). В целом, эффект терапии САР был более выражен в отношении «физического» домена (боль), чем «психологического» домена (эмоциональное состояние). Анализ post-hoc исследования MONARCH [51] также свидетельствует о достоверно более высокой эффективности монотерапии САР, чем АДА, в отношении таких показателей (или индексов) PRO, как

HAQ-DI ($p < 0,005$), PtGA ($p < 0,001$), боль по ВАШ ($p < 0,001$), «физический» компонент SF-36 ($p < 0,001$), значение индекса RAID ($p < 0,001$), утренняя скованность по ВАШ ($p < 0,005$), WSA-RA ($p < 0,005$). У большего числа пациентов, получавших САР, по сравнению с АДА, отмечено значимое MCID таких индексов, как HAQ-DI ($p < 0,01$), RAID ($p < 0,001$), SF-36 ($p < 0,05$), а также утренней скованности ($p < 0,005$) и нормализации индекса HAQ-DI ($p < 0,005$).

По данным post-hoc анализа материалов всех трех РПКИ (TARGET, MOBILITY, MONARCH), лечение САР характеризовалось более быстрым и существенным подавлением боли, чем ПЛ и АДА, в то время как по влиянию на выраженность усталости САР превосходил ПЛ, но не отличался от АДА [55, 56].

Метаанализ эффективности и безопасности сарилумаба

Результаты метаанализа 53 РПКИ, касающегося сравнения эффективности и безопасности комбинированной терапии САР и МТ или других БПВП (исследования MOBILITY-A, MOBILITY-B, TARGET), других ГИБП и ингибиторов JAK-киназы [57], свидетельствуют о сходной эффективности лечения САР (150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед) с другими инновационными противовоспалительными препаратами. Эффективность САР в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед была выше, чем ингибиторов JAK-киназы — барицитиниба (БАРИ) в дозе 2 мг/сут и тофацитиниба (ТОФА), а также ингибитора ФНО α цертолизумаба пэгол (ЦЗП) в отношении торможения прогрессирования деструкции суставов (счет Шарп / ван дер Хейде) через 24 нед. У пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , САР 200 мг 1 раз в 2 нед обладал сходной эффективностью (ACR20/50/70) с ингибитором стимуляции Т-клеток (абатацепт — АБЦ), МАТ к ФНО α (голимумаб — ГЛМ), ТЦЗ (4 мг 1 раз в 4 нед и 8 мг 1 раз в 4 нед) и МАТ к CD20 В-клеток — ритуксимабом (РТМ). САР превосходил БАРИ в отношении эффекта по ACR50 и АБЦ, ГЛМ, ТЦЗ (4 мг в/в) и РТМ в отношении частоты достижения ремиссии (DAS <2,6). САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед превосходил БАРИ и РТМ (достижение DAS28 <2,6) и уступал ТЦЗ (ACR20 и DAS28 <2,6).

По данным метаанализа 9 РПКИ [58], монотерапия САР 200 мг 1 раз в 2 нед эффективнее монотерапии АДА 40 мг 1 раз в 2 нед по всем анализируемым «конечным точкам», монотерапии ингибитором Янус-киназы — ТОФА в отношении эффекта по ACR20. По сравнению со стандартными БПВП, монотерапия САР 200 мг 1 раз в 2 нед эффективнее этих препаратов при анализе по ACR20/50/70, частоте ремиссии (DAS28 <2,6) и не отличается в отношении динамики HAQ-DI. Кроме того, эффективность САР 200 мг 1 раз в 2 нед была сходной с монотерапией ЦЗП и этанерцептом (ЭТЦ). Частота НЛР на фоне лечения САР была сходной с терапией другими ГИБП и ингибиторами Янус-киназы.

Биомаркеры

В серии исследований изучалось влияние терапии САР на различные биомаркеры, отражающие активность воспаления и деструкцию костной и хрящевой ткани. По данным А Воуарати и соавт. [59] (РКИ MOBILITY), исследовавших в динамике концентрацию RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), СРБ, матриксных металлопротеиназ (ММП), коллагена типов I (C1), II (C2)

и III (C3), которые коррелируют с активностью синовиального воспаления и костной деструкции при РА, лечение САР приводит к достоверному снижению уровня СРБ ($p < 0,001$) через 12 нед и RANKL через 2 нед ($p < 0,05$) и через 12 нед ($p < 0,01$). В другом исследовании [60], выполненном в рамках РКИ TARGET, проведен анализ очень широкого спектра лабораторных биомаркеров, отражающих активность воспаления синовиальной оболочки, повреждения хрящевой и костной ткани, фенотип поражения синовиальной оболочки суставов (лимфоидный и миелоидный) при РА, которые ранее изучались в аспекте прогнозирования эффективности терапии ГИБП [61–65]. К ним относятся маркеры синовиального воспаления: ММП3, фрагмент коллагена типа I, расщепленный ММП (collagen type I MMP-cleaved fragment — C1M), фрагмент коллагена типа III, расщепленный ММП (collagen type I MMP-cleaved fragment — C3M); маркеры повреждения хрящевой и костной ткани: RANKL, остеопротегерин (ОПГ), остеокальцин (ОК); маркеры, отражающие лимфоидный и миелоидный фенотип синовиальной оболочки: хемокины, CXCL13 (CXC motif ligand 13) и sICAM1 (soluble intercellular adhesion molecule 1) соответственно; другие маркеры лимфоидной и миелоидной активации: ИЛ8, кальпротектин, BAFF (B cell-activating factor), CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10). Установлено, что на фоне лечения САР отмечается достоверное снижение концентрации C1M, C3M, CXCL13, ММП3, RANKL через 24 нед от начала терапии. Интересно, что эффективность САР была выше у пациентов с более низким исходным уровнем sICAM1. Ранее было показано, что нормализация концентрации C1N и ММП3 наблюдается на фоне лечения ТЦЗ [66], а эффективная терапия РТМ [67] и ЭТЦ [68] ассоциируется со снижением концентрации RANKL, которая в свою очередь коррелирует с образованием эрозий в суставах при РА [69]. В отличие от данных, полученных при изучении ТЦЗ [61], связи между увеличением базального уровня CXCL13 и эффективностью терапии САР не обнаружено. Примечательно, что базальное увеличение уровня ИЛ6 (исследования MOBILITY и MONARCH), с одной стороны, ассоциируется с быстрым прогрессированием деструкции суставов, а с другой — с эффективностью терапии САР, но не АДА [70]. При этом прогностическая «ценность» концентрации ИЛ6 была выше, чем СРБ. Интересно, что базальная концентрация ИЛ6 и СРБ не коррелировала с эффективностью терапии ТЦЗ [71]. Имеются данные о том, что монотерапия САР (исследование MONARCH) в большей степени вызывает увеличение уровня гемоглобина и снижение выраженности анемии, чем АДА, причем этот эффект не связан с подавлением активности РА [72]. Кроме того, на фоне комбинированной терапии САР и БПВП наблюдается снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина [73], что может иметь важное значение для выбора терапии в пользу САР у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Безопасность

Лечение САР ассоциируется с развитием НЛР, характерных для ингибиции ИЛ6 [74] (табл. 4 и 5). К ним относятся инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) и мочеполовой системы, нейтропения, дислипидемия, увеличение концентрации печеночных трансаминаз и некоторые другие [17–20]. Представляет интерес анализ длительной (в течение 7 лет) безопасности терапии САР у 2887 пациен-

тов, получавших комбинированную терапию, и 471 пациентов — монотерапию, кумулятивная частота НЛР у которых составила соответственно 8188 и 812 пациенто-лет [75], значения коэффициента заболеваемости (incidence rate — IR) на 100 пациенто-лет для тяжелых НЛР — 9,4 и 6,6, тяжелых инфекций — 3,7 и 1,0, простого герпеса (без случаев диссеминации) — 0,6 и 0,5, перфорации кишечника — 0,1 и 0, кардиоваскулярных осложнений — 0,5 и 0,2, злокачественных новообразований — 0,7 и 0,6 соответственно. В целом, частота НЛР и тяжелых НЛР на фоне монотерапии САР (151,8 и 6,7 на 100 пациенто-лет) и комбинированной терапии САР и МТ или БПВП (144,2 и 9,4) была такая же, как и при лечении ТЦЗ (224,5 и 12,6 соответственно в течение 36 мес) [76]. IR в отношении тяжелых инфекций на фоне монотерапии и комбинированной терапии САР (1,0 и 3,7 на 100 пациенто-лет) соответствует этому показателю для ТЦЗ. Частота нейтропении (<1000 клеток/мм³) составила 13 и 15%, соответствует данным РПКИ и не ассоциируется с нарастанием риска инфекционных осложнений. Полагают, что на фоне ингибиции ИЛ6 нейтропения связана с «маргинацией» (образованием пристеночного пула) нейтрофилов, но не нарушением их функции [77, 78], а именно — не индуцирует апоптоз нейтрофилов, нарушение «респираторного взрыва», экспрессию молекул адгезии и хемотаксиса [79].

Известно, что эффективная противовоспалительная терапия РА ассоциируется с увеличением концентрации триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [80]. Сходная динамика лабораторных показателей наблюдается при длительном лечении пациентов РА САР. Тем не менее частота кардиоваскулярных осложнений на фоне моно- и комбинированной терапии САР составила 0,5 и 0,2 на 100 пациенто-лет, что соответствует частоте этих осложнений в общей популяции пациентов с РА (1,4 на 100 пациенто-лет, не получающих БПВП, 1,2 на 100 пациенто-лет, леченных БПВП) [81]. Связь между ингибицией ИЛ6Р и кардиоваскулярными осложнениями следует рассматривать в рамках «липидного» парадокса, суть которого заключается в более слабой связи между концентрацией ХС ЛПНП и риском кардиоваскулярных осложнений при РА, чем в общей популяции [82]. Более того, учитывая патогенетическое значение ИЛ6 в развитии атеросклеротического поражения сосудов, его ингибция потенциально может приводить к снижению риска кардиоваскулярных катастроф [83–86].

Перфорация кишечника — тяжелое осложнение терапии ингибиторами ИЛ6Р [87, 88] — на фоне лечения САР (IR 0,1 и 0 на 100 пациенто-лет соответственно) наблюдается реже, по сравнению с ТЦЗ (0,3 на 100 пациенто-лет) [59]. Более того, в группах САР большинство пациентов получали ГК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), увеличивающие риск развития перфорации кишечника [87]. Фактически значение IR 0,1 на фоне САР соответствует этому показателю у пациентов с РА (n=1 430 000), получавших ГИБП без ГК (IR 0,1 на 100 пациенто-лет) и в комбинации с ГК (IR 0,19 на 100 пациенто-лет) [87].

У пациентов с РА наблюдается увеличение риска венозных тромбозов по сравнению с популяцией [89–91],

Таблица 4 НЛР на фоне лечения САР по данным РПКИ, %

НЛР	ПЛ + БПВП (n=579)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=579)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=582)
Нейтропения	0,2	6,9	10,1
Увеличение концентрации трансаминаз	1,7	4,7	4,8
Инъекционные реакции	0,9	4,5	4,0
Инфекции ВДП	2,4	3,6	3,4
Инфекции мочеполового тракта	1,9	3,1	2,9
Назофарингит	2,4	3,1	2,4
Гипертензия	1,4	1,2	2,2
Лейкопения	0	0,9	2,2
Бронхит	1,6	0,9	2,1
Синусит	0,9	1,0	2,1
Зуд в месте инъекции	0,2	2,2	1,9
Гипертриглицеридемия	0,5	2,8	1,4

Таблица 5 Частота прерывания лечения САР по данным РПКИ, %

Показатели	Значение		
Исследование MOBILITY-A (12 нед)			
	ПЛ + МТ (n=52)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=51)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=52)
Отмена в период РПКИ	5,8	5,9	11,5
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	1,9	3,8	7,8
Исследование MOBILITY-A (52 нед)			
	ПЛ + МТ (n=428)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=430)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=427)
Отмена в период РПКИ	14,5	18,1	20,6
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	4,7	12,5	13,9
Исследование TARGET (24 нед)			
	ПЛ + БПВП (n=181)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=181)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=430)
Отмена в период РПКИ	9,4	17,1	13,6
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	4,4	7,7	9,2
Исследование MONARCH (24 нед)			
	АДА 40 мг 1 раз в 2 нед (n=185)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед (n=184)	
Отмена в период РПКИ	15,1	10,3	
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	8,1	6,0	

особенно на фоне лечения ингибиторами Янус-киназы [89], механизм действия которых также в определенной степени связан с модуляцией сигнализации ИЛ6 [92, 93]. Тем не менее частота тромбозомболических осложнений на фоне лечения САР (IR 0,8 и 0,4 на 100 пациенто-лет) не отличалась от общей популяции пациентов с РА, получавших лечение БПВП (IR 0,4–0,8 на 100 пациенто-лет) [89].

Нарастания частоты злокачественных новообразований не зарегистрировано. Более того, имеются данные о роли гиперпродукции ИЛ6 в развитии злокачественных новообразований [94, 95]. Это позволяет предположить, что ингибиторы ИЛ6Р могут быть «препаратами выбора» у пациентов с некоторыми формами «онкологической коморбидности».

Увеличение концентрации печеночных трансаминаз, хорошо известная НЛР ингибиторов ИЛ6Р, и на фоне лечения САР имеет место с такой же частотой, как и при терапии ТЦЗ [96]. Частота этого осложнения в 2 раза выше у пациентов, получавших комбинированную терапию САР и МТ, чем монотерапию САР, что соответствует данным о гепатотоксичности МТ.

Представляют особый интерес данные двух исследований, в которых сравнивалась безопасность САР и ТЦЗ [22]. В РКИ фазы III ASCERTAIN пациенты (n=1309) рандомизированы в соотношении 1:1:2 на три группы: САР 150 мг 1 раз в 2 нед, САР 200 мг 1 раз в 2 нед и ТЦЗ 4–8 мг 1 раз в 4 нед (в/в), а в открытом исследовании — на группы, получающие САР 150 мг 1 раз в 2 нед, САР 200 мг 1 раз в 2 нед и ТЦЗ — 4–8 мг 1 раз в 4 нед (в/в). Частота НЛР (инфекция ВДП, нейтропения, увеличение концентрации липидов и печеночных трансаминаз) во всех сравниваемых группах была сходной.

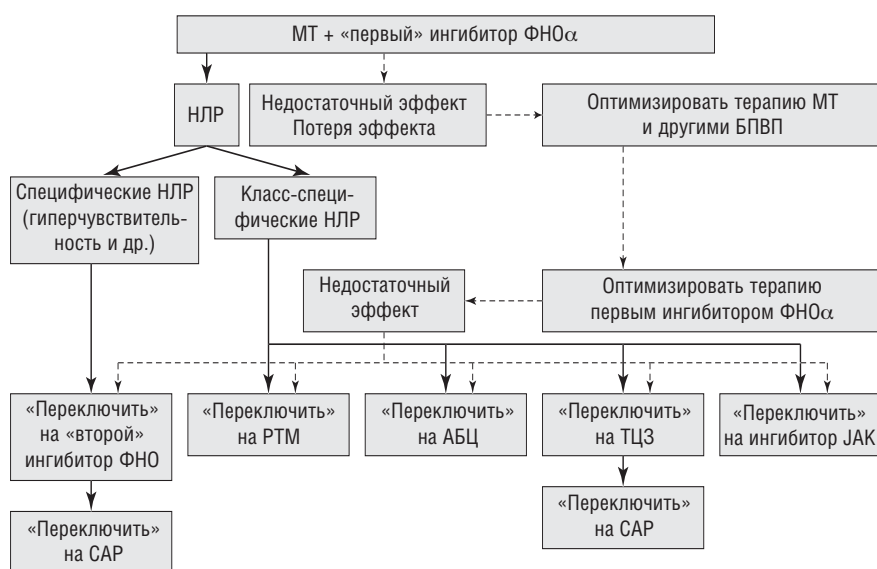
При анализе российской популяции пациентов [35], вошедших в исследование MOBILITY, по сравнению с группой ПЛ, НЛР и тяжелые НЛР чаще регистрировались в группах САР. Наиболее частыми из них были инфекции. Большинство НЛР были легкими или умеренными. Серьезные инфекции возникли у 2,6; 4,0 и 2,3% пациентов, получавших ПЛ, САР 150 мг и САР 200 мг соответственно. Случаев туберкулеза зарегистрировано не было. Отмечались случаи локализованного опоясывающего герпеса. Прерывание лечения из-за НЛР чаще регистрировалось у пациентов, получавших САР,

по сравнению с ПЛ, и преимущественно были связаны с развитием инфекций, нейтропенией и повышением уровней печеночных трансаминаз. Случаев перфораций в нижних отделах желудочно-кишечного тракта не было. Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 6,7; 7,8 и 4,7% пациентов, получавших САР 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед и ПЛ соответственно. Случаев анафилаксии не зарегистрировано. Инъекционные реакции имели место у 9,0; 10,1 и 1,2% пациентов, получавших САР 150 мг, САР 200 мг и ПЛ соответственно, в том числе эритема (5,8; 6,6 и 1,2% соответственно), зуд (3,0; 2,6 и 0,2% соответственно) и сыпь (1,2; 0,9 и 0% соответственно). Изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших САР 150 и 200 мг, включали нейтропению, повышение уровней печеночных трансаминаз и уровня липидов в плазме. Число нейтрофилов от $0,5$ до $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 5,1 и 7,8% пациентов, получающих САР 150 и 200 мг; число нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 0,9 и 0,7% пациентов соответственно. Серьезных инфекций у пациентов с нейтропенией (нейтрофилы $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) зарегистрировано не было. Связь между выраженностью нейтропении и развитием инфекции отсутствовала. Увеличение уровней трансаминаз чаще наблюдалось в группах САР по сравнению с группой ПЛ, обычно в пределах одной-трех верхних границ нормы (ВГН). Повышение уровня АЛТ >3 ВГН отмечено у 9,5; 8,0 и 2,1% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Повышение уровня ХС наблюдалось во всех группах лечения, но чаще в группах САР 150 мг (36,8%), 200 мг (43,0%), чем ПЛ (18,3%).

Иммуногенность

Согласно международным [97] и российским рекомендациям [98], терапию ГИБП следует проводить в комбинации с МТ или другими БПВП при недостаточной эффективности последних. Однако многие пациенты вынуждены принимать ГИБП в виде монотерапии, в первую очередь в связи с развитием НЛР или плохой переносимостью стандартных БПВП [25, 99]. В то же время монотерапия ГИБП, прежде всего ингибиторами ФНО α , ассоциируется с синтезом нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА), что приводит к снижению эффективности лечения и увеличению риска развития НЛР [100, 101].

Недавно было проведено специальное исследование (протокол ONE) [21], целью которого стало изучение эффективности и безопасности монотерапии САР (150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед) у пациентов с активным РА, в зависимости от обнаружения АЛА. Через 24 нед эффект по ACR20/50/70 имел место у 73,8; 53,8 и 29,2% пациентов, получавших САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед и у 71,6; 50,7 и 29,9% пациентов — 200 мг 1 раз в 2 нед, что соответствует эффективности монотерапии САР по данным других исследований. Стойкое увеличение уровня АЛА (во всех случаях в низких титрах) выявлено у 12,3% пациентов (у 10,8% — нейтрализующие АЛА), получавших САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед и у 6,1% пациентов (3,0% — нейтрализующие АЛА), леченных САР в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. При этом связи между обнаружением АЛА и клиниче-



Рекомендации по «переключению» ГИБП и ингибиторов JAK при «резистентном» РА

ской эффективностью терапии САР не отмечено, что соответствует данным, полученным ранее в РКИ MONARCH [20], MOBILITY [17, 18] и TARGET [19].

Заключение

Согласно российским рекомендациям [98], при РА назначение ингибиторов ИЛ6Р в качестве «первого» ГИБП особенно целесообразно у пациентов с выраженными конституциональными проявлениями (генерализованные интенсивные боли, длительная утренняя скованность, слабость, быстрое похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями (значительное увеличение концентрации СРБ >100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, развитие АА-амилоидоза). Поскольку ингибиторы ИЛ6Р снижает выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для «острофазового» ответа (лихорадка, увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка), необходимо тщательно оценивать риск инфекционных осложнений (могут протекать малосимптомно), особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств. Учитывая, что на фоне лечения ингибиторами ИЛ6Р (и другими ГИБП) наблюдается развитие гиперлипидемии, необходим тщательный мониторинг риска развития кардиоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Eng J Med*. 2012;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва, ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- 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
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45
- Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):21-42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x
- Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018;78(9):929-40. doi: 10.1007/s40265-018-0929-z
- McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-7. doi: 10.1177/1759720X17752037
- Genentech Inc. Actemra (package insert). California: Genentech Inc. https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf (2017, accessed 15 September 2017).
- Regeneron Pharmaceuticals Inc / Sanofi-aventis US LLC. Kevzara (package insert). New York/New Jersey: Regeneron Pharmaceuticals Inc / Sanofi-aventis US LLC, <http://products.sanofi.us/kevzara/kevzara.pdf> (2017, accessed 10 September 2017).
- Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results for the randomized SARIK-RA-MOBILITY part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1424-37. doi: 10.1002/art.39093

19. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2017;69:277-90. doi: 10.1002/art.39944
20. Burmester GR, Lin YL, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
21. Wells AF, Parrino J, Mangan EK, et al. Immunogenicity of sarilumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were inadequate responders or intolerant to disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Ther*. 2019 May 14. doi: 10.1007/s40744-019-0157
22. Emery P, Rondon J, Parrino J, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 19. doi: 10.1093/rheumatology/key361
23. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, et al.; EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423-31. doi: 10.1093/rheumatology/key121
24. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37. doi: 10.1002/art.21519
25. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-63. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
26. Burmester GR, St John G, Iglesias-Rodriguez M, et al. Switching from adalimumab to sarilumab is associated with comparable efficacy but lower functional improvement versus continuous sarilumab monotherapy through 48-week open-label extension (OLE) of the phase III MONARCH trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):952-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1372
27. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4
28. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, et al. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2019 Jul 24. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939
29. Genovese MC, Fleischmann R, Mangan E, et al. Efficacy and safety of Sarilumab in subgroups of patients with rheumatoid arthritis from 2 phase 3 studies [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-sarilumab-in-subgroups-of-patients-with-rheumatoid-arthritis-from-2-phase-3-studies/>
30. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019;5:e000887. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000887
31. Burmester GR, Lin Y, St John G, et al. Long-term efficacy with 5-year-radiographic results and safety of sarilumab in combination with csDMARD in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/qnnrheumdis-20180eular.SAT0172
32. Curtis JR, Lin Y, Thangavelu K, et al. Withdrawal of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the sarilumab open-label EXTEND study: efficacy and safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):702-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.740
33. Emery P, van Hoogstraten H, Jayawardena S, et al. Efficacy of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Previously Received Sarilumab or Tocilizumab [abstract]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-sarilumab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-who-previously-received-sarilumab-or-tocilizumab/>
34. Vershueren P, Emery P, van Hoogstraten H, et al. Efficacy of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis with and without previous response to tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl.2):327. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1376
35. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):142-8 [Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):142-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148
36. Food and Drug Administration (2009) Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
37. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
38. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):935-47. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
39. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S32-40.
40. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
41. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
42. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
43. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
44. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209 [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209

45. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
46. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318-27 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327 47.
47. Crotti C, Biggiongero M, Becciolini A, Favalli EG. Sarilumab: patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:275-84. doi: 10.2147/PROM.S147286
48. Strand V, Kosinski M, Chen CI, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:19. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9
49. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1478-87. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M
50. Gossec L, Strand V, Proudfoot C, et al. Effects of Sarilumab on rheumatoid arthritis as reported by patients using the rheumatoid arthritis impact of disease scale. *J Rheumatol*. 2019 Mar 15. doi: 10.3899/jrheum.180904
51. Dougados M, Brault Y, Logeart I, et al. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R129. doi: 10.1186/ar3859
52. Gullick NJ, Scott DL. Rheumatoid arthritis: clinical utility of the RAID (RA Impact of Disease) score. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:499-500. doi: 10.1038/nrrheum.2011.105
53. Heiberg T, Austad C, Kvien TK, Uhlig T. Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1080-2. doi: 10.1136/ard.2010.143032
54. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, et al. Finalisation and validation of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:935-42. doi: 10.1136/ard.2010.142901
55. Strand V, Gossec L, Proudfoot CWJ, et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z
56. Gossec L, Boklage S, St John G, et al. Pain is improved in around 50% of patients and fatigue in 40% of patients with rheumatoid arthritis treated with sarilumab in the target, mobility and monarch trials [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/pain-is-improved-in-around-50-of-patients-and-fatigue-in-40-of-patients-with-rheumatoid-arthritis-treated-with-sarilumab-in-the-target-mobility-and-monarch-trials/>
57. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open*. 2019 18;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798
58. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, et al. Indirect treatment comparison of the efficacy and safety of Sarilumab monotherapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Adv Ther*. 2019;36(4):817-27. doi: 10.1007/s12325-019-00912-x
59. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:225.
60. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607
61. Dennis G, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R90. doi: 10.1186/ar4555
62. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
63. Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, et al. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One*. 2012;7:e40362. doi: 10.1371/journal.pone.0040362
64. Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, et al. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A pilot, prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:93. doi: 10.1186/s13075-016-0995-0
65. Koczan D, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R50. doi: 10.1186/ar2419
66. Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:131-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.004
67. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200198
68. Yasunori K, Masaaki T, Tetsuyuki N, et al. Reduction of urinary levels of pyridinoline and deoxypyridinoline and serum levels of soluble receptor activator of NF-kappaB ligand by etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1093-101. doi: 10.1007/s10067-008-0870-8
69. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1299-309. doi: 10.1002/art.23417
70. Boyapati A, Msihid J, Schwartzman S, et al. High baseline serum IL-6 identifies a subgroup of rheumatoid arthritis patients with rapid joint damage and clinical progression and predicts increased sarilumab treatment response [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018 Oct;70(Suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/high-baseline-serum-il-6-identifies-a-subgroup-of-rheumatoid-arthritis-patients-with-rapid-joint-damage-and-clinical-progression-and-predicts-increased-sarilumab-treatment-response/>
71. Wang J, Devenport J, Low JM, et al. Relationship between baseline and early changes in C-reactive protein and interleukin-6 levels and clinical response to tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:882-5. doi: 10.1002/acr.22765

72. Burmester GR, Hagino O, Dong Q, et al. Unique Changes in Hemoglobin with Sarilumab Versus Adalimumab Are Independent of Better Disease Control in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2018;70 (suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/unique-changes-in-hemoglobin-with-sarilumab-versus-adalimumab-are-independent-of-better-disease-control-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-ra/>
73. Genovese MC, Fleischmann R, Hagino O, et al. The effect of Sarilumab in combination with dmards on fasting glucose and glycosylated hemoglobin in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2017;69(Suppl 10).
74. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(4):727-45. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.019
75. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jul 15. pii: kez265. doi: 10.1093/rheumatology/kez265
76. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013;40:768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687
77. Kovalenko P, Paccaly A, Boyapati A, et al. Pharmacodynamic (PD) model of neutrophil margination to describe transient effect of single-dose sarilumab on absolute neutrophil count (ANC) in patients with rheumatoid arthritis (RA). *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2017;44(Suppl 1):S11-S143. Abstract T-033.
78. Lok LSC, Farahi N, Juss JK et al. Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. *Eur J Clin Invest.* 2017;47:736-45. doi: 10.1111/eci.12799
79. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, Moots RJ. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatology.* 2014;53:1321-31. doi: 10.1093/rheumatology/keu035
80. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology.* 2014;53:2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
81. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
82. Liao KP, Liu J, Lu B, et al. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2004-10. doi: 10.1002/art.39165
83. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014;22:147-51. doi: 10.1097/CRD.000000000000021
84. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118:145-56. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306656
85. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):465-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
86. Charles-Schoeman C, St John G, Leher H, et al. The relationship between lipid profile changes and inflammation across the Phase 3 sarilumab rheumatoid arthritis (RA) development programme. *Rheumatology.* 2019;58(Suppl 3):kez110.062, E064. doi: 10.1093/rheumatology/kez110.062
87. Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1819-28. doi: 10.1002/acr.21764
88. Gout T, Ostor AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1471-4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x
89. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? *Drug Saf.* 2018;41:645-53. doi: 10.1007/s40264-018-0651-5
90. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7
91. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбозно-эмболические осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-62 [Satybalдыева МА. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):456-62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462
92. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуно-воспалительных 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
93. 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
94. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: A Cross Talk. *Front Immunol.* 2018;9:563. doi: 10.3389/fimmu.2018.00563
95. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(4):234-48. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.8
96. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF et al. Transaminase levels and hepatic events during tocilizumab treatment: pooled analysis of long-term clinical trial safety data in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2017;69:1751-61. doi: 10.1002/art.40176
97. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
98. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
99. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1897-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203485
100. Schaefferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277
101. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):707-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017
102. Papagoras C, Voulgaris PV, Drosos AA. Strategies after failure of the first anti-tumor necrosis factor α agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev.* 2010;9:574-82. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.002

Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы

Арефьева А.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:

Алия Наилевна Арефьева;
latypova28a@gmail.com

Contact:

Alia Arefyeva;
latypova28a@gmail.com

Поступила 01.07.19



Арефьева А.Н. – младший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – к.м.н. И.П. Никишина)

Системная красная волчанка (СКВ) с ювенильным началом является существенной и актуальной проблемой в практике педиатров и ревматологов как на этапе верификации диагноза, так и при выборе терапевтической тактики с учетом особенностей дебюта, вариантов течения и высокой вероятности неблагоприятного прогноза. Несмотря на огромный прогресс, достигнутый в ревматологии в начале XXI в., результаты терапии СКВ у детей и подростков нельзя считать удовлетворительными: только 13% пациентов, заболевших в детском возрасте, имеют безмедикаментозную ремиссию во взрослом состоянии при более низком качестве жизни и большем индексе повреждения. Целью настоящего обзора является анализ эффективности и безопасности ритуксимаба, который, несмотря на отсутствие официально зарегистрированных показаний, относительно широко вошел в реальную клиническую практику детских ревматологов как препарат выбора при высокоактивном, прогностически неблагоприятном течении СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка у детей; ритуксимаб; терапия ритуксимабом в детском возрасте. **Для ссылки:** Арефьева А.Н. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):578–583.

USE OF RITUXIMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDREN: A REVIEW Arefyeva A.N.

Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (SLE) is a significant and urgent problem in the practice of pediatricians and rheumatologists in both verifying its diagnosis and choosing treatment policies, by taking into account the features of the onset, the types of the disease course, and the high probability of an unfavorable prognosis. Despite the tremendous progress made in rheumatology at the beginning of the 21st century, the results of SLE therapy in children and adolescents cannot be considered to be satisfactory: only 13% of patients who fell ill in childhood have drug-free remission in adulthood with a lower quality of life and a higher index of damage. The purpose of this review is to analyze the efficacy and safety of rituximab that, despite the absence of its officially recorded indications, has relatively widely entered the actual clinical practice of pediatric rheumatologists as the drug of choice in the highly active, prognostically unfavorable course of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus in children; rituximab; rituximab therapy in childhood.

For reference: Arefyeva AN. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: a review. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):578–583 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-578-583

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое аутоиммунное хроническое заболевание, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов и тканей, неблагоприятным прогнозом при отсутствии своевременного и адекватного лечения. До 20% всех случаев СКВ имеют ювенильное начало, для которого характерно более агрессивное течение по сравнению с дебютом болезни у взрослых за счет

высокой активности, большей частоты вовлечения почек, центральной нервной системы, гемолитической анемии, жизнеугрожающих состояний, например синдрома активации макрофагов, сосудистых катастроф [1]. СКВ у детей характеризуется большей скоростью формирования органных повреждений [2, 3].

Все это обуславливает необходимость своевременного назначения адекватной терапии СКВ. Однако применение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) приводит к системному тяжелому остеопорозу, развитию аваскулярных некрозов костей, стероидного диабета, артериальной гипертензии, глаукомы, катаракты, вторичной аменореи [4]. Цитостатические и иммуносупрессивные препараты, используемые для терапии СКВ, такие как циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, увеличивают частоту развития серьезных инфекций, могут оказывать негативное влияние на гемопоэз, обладают гепатотоксическим, нефротоксическим действием, повышают риск бесплодия и развития неоплазий [5, 6]. Возможность повышения эффективности терапии системных заболеваний соединительной ткани у детей, так же как и у взрослых, появилась после внедрения в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). ГИБП по эффективности могут конкурировать с ГК и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Они имеют существенные преимущества по сравнению с «традиционной» противоревматической терапией, поскольку оказывают целевое патогенетическое действие, связываясь с молекулами-мишенями. При этом на сегодняшний день отсутствуют данные о развитии при назначении ГИБП атеросклероза, сахарного диабета, тяжелого остеопороза, когнитивных нарушений, которые сопровождают применение системных ГК. Однако не все препараты, используемые в реальной клинической практике, имеют официально зарегистрированные показания к применению у детей и подростков в силу отсутствия соответствующих рандомизированных контролируемых исследований. К их числу относится ритуксимаб (РТМ), который в настоящее время не зарегистрирован в педиатрической практике, однако имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о его успешном применении у детей, что позволило включить РТМ в отечественные клинические рекомендации по лечению ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), серопозитивного по ревматоидному фактору (РФ) [7] (M08.0) и ювенильного артрита с системным началом (M08.2) [8], одобренные Союзом педиатров Российской Федерации и Минздравом России. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по лечению пациентов детского возраста, страдающих СКВ (M32.1) [9], показаниями к применению РТМ являются неэффективность стандартной терапии, включающей ГК и цитостатики в адекватных терапевтических дозах, высокая активность заболевания с поражением почек, ЦНС, легочным васкулитом, тромбоцитопенией, гемолитической анемией.

РТМ является химерным моноклональным антителом к поверхностному CD20-антигену, который экспрессируется как на зрелых В-лимфоцитах, так и на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и нормальных плазматических клетках. В результате антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементсвязанного лизиса, апоптоза, ингибирования клеточного роста происходит деструкция В-лимфоцитов [10]. Хороший клинический ответ на терапию РТМ у больных ревматическими заболеваниями обусловлен длительной деплецией В-лимфоцитов в периферической крови, что доказано на биологических моделях и в последующих клинических исследованиях [11–14].

В клинической практике РТМ используется с 1997 г. в лечении неходжкинских лимфом [15]. Первое сообщение о применении РТМ при катастрофическом течении СКВ опубликовано F. Petschner и соавт. в 2001 г. [16]. В 2002 г. M.J. Leandro и соавт. [17] опубликовали результаты применения РТМ у 6 больных СКВ, рефрактерных к стандартной терапии, включая азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин и внутривенное введение циклофосамида.

Эти первые обнадеживающие результаты стали основанием для дальнейшего изучения эффективности и безопасности РТМ при СКВ. В двойном слепом многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) II–III фазы EXPLORER оценивали эффективность и безопасность РТМ при умеренной или тяжелой СКВ у пациентов в возрасте от 16 до 75 лет [18–20]. В РПКИ III фазы LUNAR оценивали безопасность и эффективность РТМ при волчаночном нефрите III и IV класса у пациентов в возрасте от 16 до 75 лет [21]. В этих работах у взрослых пациентов при использовании РТМ в качестве препарата первой линии получены неоднозначные результаты, как и в рандомизированном исследовании при лечении РТМ СКВ без поражения почек [22]. Кроме того, РТМ не показан для лечения умеренных скелетно-мышечных, кожно-слизистых и общих конституциональных проявлений, при которых клиническая активность СКВ не очень высока и слабо коррелирует с уровнем антител. При этом концентрация антител к Ro (SAA) и La (SSB), которые ассоциированы с кожными проявлениями СКВ и фотосенсибилизацией, не снижалась на фоне лечения РТМ. Поскольку желаемый результат в исследованиях LUNAR и EXPLORER не был достигнут, препарат не был официально одобрен для применения при СКВ, хотя преимущества терапии РТМ были продемонстрированы в реальной клинической практике, а также в открытых клинических и ретроспективных исследованиях [23, 24]. В монографии большого коллектива авторов под редакцией академика Е.Л. Насонова уже в 2012 г. [25] были суммированы опубликованные к тому времени данные зарубежных исследований по эффективности и безопасности РТМ у пациентов с СКВ, а также представлен первый обнадеживающий отечественный опыт использования РТМ при тяжелых вариантах СКВ. В многочисленных работах отечественных авторов, включающих подробные обзоры и результаты оригинальных исследований за последние 5–7 лет, убедительно показана не только высокая эффективность и безопасность РТМ при СКВ, но и возможность улучшения долгосрочного прогноза. Так, в работе М.Э. Цаян и соавт. [26] был проведен детальный анализ позитивного влияния анти-В-клеточной терапии на клинические и лабораторные показатели активности СКВ при длительном наблюдении 97 пациентов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период 2006–2012 гг. На фоне терапии РТМ отмечены достоверное снижение активности заболевания по индексу SLEDAI-2K, достоверное снижение уровня аутоантител, возможность уменьшения дозы ГК до поддерживающей [27]. Последующие работы сотрудников института [27] позволили подтвердить полученные позитивные результаты и дать рекомендации по совершенствованию схем применения РТМ, в том числе в комбинации с другими ГИБП. Успешное применение РТМ при СКВ у взрослых послужило основанием

для его использования у детей и подростков с широким кругом аутоиммунных заболеваний, в том числе с рефрактерным течением СКВ. В детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой первая пациентка 11 лет с верифицированным люпус-нефритом и с давностью заболевания около 7 лет получала РТМ с 2008 г. с хорошим эффектом. В настоящий момент детское отделение Института располагает опытом успешного применения РТМ у 76 пациентов детского возраста, в том числе у 37 — с СКВ.

РТМ вошел в новые рекомендации по диагностике и лечению СКВ с ювенильным дебютом, опубликованные Международной комиссией экспертов — участников проекта SHARE, состоявшей из педиатров-ревматологов и нефрологов [28]. В федеральных отечественных клинических рекомендациях, опубликованных в 2018 г., детально представлены показания к применению РТМ при СКВ у детей и алгоритмы мониторинга терапии [9].

С учетом важности своевременного назначения подобной терапии при тяжелом течении СКВ и грамотной оценки соотношения «риск-польза» для повышения безопасности терапии, в данной публикации мы постарались обобщить современные данные литературы по применению РТМ у детей с СКВ.

Опубликовано большое число отдельных наблюдений, а также серий наблюдений по эффективному применению РТМ при ювенильном дебюте СКВ. Наиболее значимые работы, которые заслуживают детального анализа, включают от 8 до 63 пациентов [29–41] и выполнялись в 2006–2016 гг. Среди них три многоцентровых национальных исследования, которые проводились во Франции, Германии и Великобритании [29–31], а также два ретроспективных исследования, которые были выполнены в Российской Федерации [34, 42]. Суммарно в них было включено 288 пациентов. Данные работы можно считать наиболее объективными, так как в них имеются четко сформулированные цели, критерии включения и исключения пациентов, детальное описание клинических проявлений, иммунологических маркеров, а также представлены сведения об исходах заболевания, эффективности и переносимости терапии. Большинство больных (56%) наблюдались в британских, канадских и американских исследованиях [30, 33, 36–38]; 80% пациентов были женского пола, в возрасте от 6 до 28 лет, средний возраст дебюта СКВ варьировал от 7,8 до 12,5 года. Длительность заболевания до начала терапии РТМ, зафиксированная во всех 9 исследованиях, в среднем составила от 1,4 до 4,7 года. При анализе предшествующей терапии у большинства пациентов оказались неэффективными циклофосфамид, микофенолата мофетил и по крайней мере еще один из иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин в высокой дозе, метотрексат, циклоспорин, такролимус, талидомид. Длительность наблюдения за пациентами колебалась от 1 до 36 мес.

Показания для назначения ритуксимаба и режим его применения

Рефрактерный люпус-нефрит был самым частым показанием для лечения РТМ у большинства исследователей [30, 31, 33, 34, 37–39]. К числу других показаний для назначения такой терапии можно отнести цитопению, васкулит, артрит, серозит, психоневрологические нарушения, пора-

жение кожи, реже — обще конституциональные проявления, легочную гипертензию, поражение глаз. В 11 исследованиях использовались различные режимы дозирования и протоколы лечения. Наиболее частой схемой терапии стало применение РТМ из расчета 375 мг/м² в неделю [29, 31, 32, 34, 35, 37, 39, 41] с кратностью инфузий от 2 до 4 на курс при общем количестве курсов от 1 до 12. В четырех публикациях сообщалось о применении 750 мг/м² (максимум 1 г) в виде двух инфузий с интервалом 14 дней [30, 33, 36, 38]. По данным 7 работ [30, 31, 33, 35, 36, 38, 39], в наиболее тяжелых случаях в качестве сопутствующей терапии назначались инфузии циклофосамида. В остальных случаях введение РТМ комбинировали с ГК и синтетическими БПВП.

Динамика активности системной красной волчанки на фоне лечения ритуксимабом

В 8 из 12 исследований активность СКВ определялась при помощи индекса активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); положительная динамика отмечалась через 1, 3, 6 и 12 мес [29, 31–34, 37, 39, 41]. В двух работах для оценки активности применялся индекс BILAG (British Isles Lupus Activity Group) [30, 38]; М. Olfat и соавт. [35] оценка активности определялась данными лабораторного исследования, в работе А. Tambralli и соавт. [36] использовался PGA (Patient Global Assessment of disease activity), дополненный гематологическими, биохимическими и иммунологическими показателями для больных с СКВ.

В пяти исследованиях показано статистически значимое снижение активности заболевания в интервале от 1 до 8 мес после инфузии (в 50–96% случаев полная и в 36–56% — частичная ремиссия) [29, 30, 32, 37, 41]. В работе Е.И. Алексеевой и соавт. [34] в течение 48 нед после начала терапии РТМ не зарегистрировано обострений СКВ. А. Podolskaya и соавт. [38] отмечали значимые колебания активности заболевания через 1, 3, 6 и 12 мес. Однако, по данным L. Watson и соавт. [30], значимого снижения активности заболевания не было зарегистрировано. Отдаленные результаты (более 12 мес) продемонстрированы в исследовании А. Podolskaya и соавт. [38], которые в 52% случаев наблюдали полную ремиссию и 43% — частичное купирование активности заболевания.

Частота рецидивов варьировала от 9 до 30%, средняя продолжительность ремиссии — от 2 до 22 мес [30, 31, 35]. Рецидив заболевания обычно следовал за восстановлением популяции В-клеток [31, 32, 37], однако в некоторых случаях [35] четкой взаимосвязи между восстановлением количества CD20 В-клеток и обострением выявлено не было.

Артрит

Только в двух исследованиях описана динамика суставного поражения. В одном из них у трех пациентов с рефрактерностью к стандартной терапии отмечалось уменьшение воспалительных изменений суставов после назначения РТМ [39]. В другом явлении артрита сохранялись [31].

Нефрит

Суммарно у 96 (33%) пациентов до назначения РТМ диагностирован нефрит с рефрактерностью к «стандартной» терапии. Лечение РТМ предупреждало развитие протеинурии, вызванное ремоделированием гломерул, задолго

до очевидных иммунологических нарушений, благодаря связыванию РТМ с мембраной подоцитов [43]. Отчетливое улучшение функции почек и уменьшение содержания белка в моче, по данным 8 исследований [30, 32, 34, 36–39, 41], были достигнуты через 2–12 мес после начала терапии РТМ. Полное купирование нефрита отмечалось в 25–50% случаев и неполное — у 50% больных [29, 31, 37]. В исследовании А. Ale'ed и соавт. [39] у одного из 7 пациентов продемонстрировано значимое улучшение почечной функции, отмена диализа, однако в одном случае зафиксировано прогрессирование, резистентное к терапии. А. Podolskaya и соавт. [38] у всех пациентов отмечали последовательное повышение уровня альбумина и снижение концентрации креатинина. В двух случаях авторы смогли прекратить заместительную почечную терапию. Улучшение лабораторных показателей сохранялось около 18 мес и контролировалось после каждого курса лечения. Повышение уровня сывороточного альбумина зафиксировано в 5 исследованиях [32, 35, 38–40]. J.M. Pavon-Sanchez и L.M. Sanchez-Sanchez [40] не отмечали положительной динамики со стороны функции почек. По данным K.L. Gipson и соавт. [44], 43% пациентов не отвечали на РТМ. Более того, несмотря на успешное применение иммуносупрессивной терапии, в 35% случаях развивалось обострение нефрита.

Поражение кожи и слизистых оболочек

Кожно-слизистые проявления СКВ были проанализированы в двух исследованиях [31, 39]. В них у трех пациентов отмечались тяжелые поражения кожных покровов и слизистых оболочек, по поводу чего назначена терапия РТМ с достаточно хорошим эффектом, но с неполным заживлением участков поражения. В многоцентровом французском исследовании [31], несмотря на лечение РТМ, у больных сохранялась чувствительность к фотосенсибилизации.

Поражение центральной нервной системы

В двух исследованиях отмечалось значимое улучшение психоневрологического статуса, в частности, купирование делирия и положительная динамика когнитивных функций у 10 пациентов с нейрролопусом через 1 мес после начала терапии [32, 39].

Гематологические нарушения

У 32 детей, получавших РТМ по поводу рефрактерной аутоиммунной цитопении (у 22 — тромбоцитопения и у 10 — гемолитическая анемия), достигнута полная ремиссия с нормализацией показателей крови [31, 35, 38, 41]. В исследовании М. Olfat и соавт. [35] в 96% случаев после одного курса РТМ были купированы гематологические нарушения в среднем через 48 дней. А. Podolskaya и соавт. [38] отмечали рост уровня гемоглобина и тромбоцитов на 24-м ($p=0,04$) и 18-м месяце ($p=0,34$) после начала терапии РТМ. Повышение числа лимфоцитов по сравнению с исходным отмечено через 6 мес после курса РТМ и сохранялось на 24-м месяце от начала терапии.

Иммунологические нарушения

После введения РТМ отмечалось значительное повышение уровней С3-, С4-компонентов комплемента, сохранявшееся от 1 до 6 мес в 6 исследованиях [29, 30, 37–40] с дальнейшим значительным ростом к 12-му месяцу в 4 работах [33, 34, 36, 38].

Значимое понижение уровня анти-ДНК при использовании РТМ отмечалось в 5 из 9 исследований [30, 31, 33, 34, 36–39, 41]. М.М. Костик и соавт. [42] наиболее значимое снижение концентрации анти-ДНК наблюдали после первого курса терапии РТМ с некоторым нарастанием этого показателя к моменту повторного введения без корреляции с другими клинико-лабораторными маркерами заболевания.

Через 2–6 мес после инфузии РТМ в 85–100% случаев была достигнута полная деплеция В-клеток [29–38, 41]. По данным М.М. Костика и соавт. [42], число CD19+ клеток коррелировало с уровнем анти-ДНК (коэффициент корреляции $r=0,67$; $p=0,003$). Восстановление количества CD19/20-лимфоцитов отмечено в 5 исследованиях [29, 32, 35, 37, 38] и продолжалось от 60 до 175 дней. По данным Е.И. Алексеевой и соавт. [34], после первого курса РТМ была достигнута стойкая деплеция, и через 24 нед количество CD20+ В-лимфоцитов не повышалось, деплеция CD20+ В-лимфоцитов сохранялась и через 24 нед после второго курса лечения РТМ.

Стероидсберегающий эффект

Применение РТМ позволило значительно снизить дозу ГК в 8 исследованиях [30, 32–34, 36, 37, 39, 41] в достаточно короткие сроки (от 1 до 12 мес). М. Willems и соавт. [31] у одного из 11 пациентов продолжали гормональную терапию в низких поддерживающих дозах (0,2 мг/кг в сутки), и у 5 доза ГК снижена на 25–50% от исходного уровня. В работе L. Watson и соавт. [30] наблюдались 63 пациента и доза ГК была снижена в среднем с 0,26 до 0,17 мг/кг в сутки. У больных М.М. Костика и соавт. [42] было достигнуто более существенное снижение среднесуточной дозы ГК — с 0,88 до 0,17 мг/кг, и только одному из 12 пациентов в этот период потребовалась пульс-терапия ГК. Однако в работе T.J. Lehman и соавт. [33] скорость снижения дозы ГК не отличалась от таковой для традиционных схем терапии.

Безопасность применения ритуксимаба при системной красной волчанке с ювенильным дебютом

По данным 11 исследований [30–39, 42], в которых наблюдались 88 пациентов, частыми нежелательными реакциями (НР) были инфузионные реакции (у 24 больных) и инфекции (в 11 случаях — вирусные и в двух — микозы). У 22 пациентов отмечались серьезные НР: у 11 — тяжелая цитопения, у одного — цереброваскулит, у двоих — жизнеугрожающая инфузионная реакция. В 6 случаях наблюдались серьезные инфекции, в двух из них диагностирована микотическая инфекция (аспергиллез и кандидоз), закончившаяся летальным исходом [42]. Сообщалось о нескольких пациентах со стойкой гипогаммаглобулинемией и об одном случае прогрессирующего интерстициального поражения легких. Частота госпитализаций в связи с развитием инфекции, по данным А. Tambralli и соавт. [37], составила 90,8 на 1000 пациенто-лет, что сопоставимо с соответствующим показателем для популяции больных СКВ в целом и пациентов, получавших циклофосфамид, микофенолата мофетил и азатиоприн [45].

Предупреждение рецидива — основная цель терапии СКВ. У получавших РТМ взрослых пациентов с СКВ без поражения почек возникающие редкие обострения характеризовались слабой выраженностью и бо-

более продолжительной ремиссией [26]. Отсутствие деплеции В-клеток после введения РТМ может быть связано с выработкой антител, направленных на химерные молекулы РТМ [41], а также опосредованным генетическим влиянием полиморфизма Fc-фрагмента *R113a* — гена, отвечающего за Fc-γ-рецептор фагоцитов, связывающий РТМ [13].

Заключение

Таким образом, в обсуждаемых работах РТМ показал хорошие результаты в лечении СКВ у детей и подростков: отмечено снижение показателей активности заболевания, уменьшение выраженности поражения почек, ЦНС, кожи и суставов, а также цитопении. В большинстве исследований продемонстрирована положительная динамика иммунологических показателей. На фоне терапии у большинства пациентов достигнута стойкая деплеция CD20+ В-лимфоцитов.

Применение РТМ при СКВ у детей и подростков давало стероидсберегающий эффект. Это особенно важно с учетом большей частоты осложнений гормональной терапии у данного контингента больных, что утяжеляет про-

гноз за счет формирования стойких необратимых органических повреждений.

При анализе публикаций отмечалась гетерогенность в схеме лечения РТМ, что требует дальнейшего изучения для выбора оптимальной схемы терапии. Возраст и пол не оказывали очевидного влияния на фармакокинетику РТМ.

Представленные данные демонстрируют безопасность применения РТМ при СКВ с ювенильным дебютом, в большинстве случаев связанные с ним НР не требовали прекращения терапии. Однако зафиксированные случаи серьезных НР требуют осторожного подхода к проведению терапии и тщательного длительного мониторинга подобных пациентов.

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

- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):412-5. doi: 10.1136/ard.2008.094813. Epub 2008 Oct 17.
- Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314-22. doi: 10.1177/0961203307087875
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):556-62. doi: 10.1002/art.23204
- Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10(3):140-7. doi: 10.1191/09612030 167507500
- Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673-8. doi: 10.1191/096120 3304lu2012oa
- Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(2):104-10. doi: 10.1111/nep.12006
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП. Клинические рекомендации: ювенильный артрит. 2017. ID: KP477. Доступно по ссылке: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP. Clinical recommendations: juvenile arthritis. 2017. ID: KP477. Available from: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf (In Russ.)]
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП, Кашченко ЕМ. Клинические рекомендации: Юношеский артрит с системным началом. 2017. ID: KP26. Доступно по ссылке: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP, Kashchenko EM. Clinical recommendations: Juvenile arthritis with systemic onset. 2017. ID: KP26. Available from: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf (In Russ.)].
- Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(2):110-25 [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2018;17(2):110-25 (In Russ.)].
- Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in antiCD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48(12):673-83. doi: 10.1007/s002620050016
- Flieger D, Renoth S, Beier I, et al. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDECC2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol*. 2000;204(1):55-63. doi: 10.1006/cimm.2000.1693
- Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2001;7(3):709-23.
- Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc R113a genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):455-9. doi: 10.1002/art.10764
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14(6):520-35. doi: 10.1093/annonc/mdg175
- Cohen Y, Solal-Celigny P, Polliack A. Rituximab therapy for follicular lymphoma: a comprehensive review of its efficacy as primary treatment for relapsed disease, retreatment and maintenance. *Haematologica*. 2003;88:811-23.
- Petschner F, Walker UA, Schmitt-Graff A, et al. «Catastrophic systemic lupus erythematosus» with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Deutsch Med Wochenschr*. 2001;Sep 14;126(37):998-1001. doi: 10.1055/s-2001-17109
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2673-7. doi: 10.1002/art.10541
- Tew GW, Rabbee N, Brunetta PG, Keir ME. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Feb;19(2):146-57. doi: 10.1177/0961203309350752. Epub 2009 Nov 27.

19. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011 Jun;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802. Epub 2011 Apr 8.
20. Merrill JT, Newwelt 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
21. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
22. Hui-Yuen JS, Nguyen SC, Askanase AD. Targeted B-cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:1086-96. doi: 10.1177/0961203316652491
23. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002
24. Duxbury B, Combescurie C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus; an update systemic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013;22:1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295
25. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p. (In Russ.)].
26. Цанян МЭ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ и др. Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2017;11(4):73-8 [Tsanyan ME, Solovyev SK, Nasonov EL, et al. Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):73-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-73-78
27. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
28. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1788-96. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960. Epub 2017 Jun 19.
29. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B-cell depletion for autoimmune disease in pediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30:87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
30. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015;24:10-7. doi: 10.1177/0961203314547793
31. Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006;148:623-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
32. Su GX, Wu FQ, Wang F, et al. Rituximab therapy for severe pediatric systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012;50:697-704.
33. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systemic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:3. doi: 10.1186/1546-0096-12-3
34. Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):497-504 [Alekseeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of the case series. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2016;15(5):497-504 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624
35. Olfat M, Silverman SD, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:966-72. doi: 10.1177/0961203315578764
36. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and efficacy of rituximab in childhood-onset systemic lupus erythematosus and other rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2015;42:541-6. doi: 10.3899/jrheum.140863
37. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:413-9. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9
38. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B-cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93:401-6. doi: 10.1136/adc.2007.126276
39. Ale'ed A, Alsonbul A, Al-Mayouf SM. Safety and efficacy of combined cyclophosphamide and rituximab treatment in recalcitrant childhood lupus. *Rheumatol Int*. 2014;34:529-33. doi: 10.1007/s00296-013-2896-8
40. Pavon-Sanchez JM, Sanchez-Sanchez LM. Rituximab in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Gac Med Mex*. 2013;149:492-6.
41. Sfiakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:550-7. doi: 10.1097/01.bor.0000172798.26249.fc
42. Костик ММ, Кучинская ЕМ, Абдурагимова ФН и др. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(3):295-300 [Kostik MM, Kuchinskaya EM, Abduragimova FN, et al. Experience with rituximab in children with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of a series of cases. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2016;15(3):295-300 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567
43. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3:85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231
44. Gibson KL, Gipson DS, Massengill SA, et al. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1962-7. doi: 10.2215/CJN.00490109
45. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149(3):442-9. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009

Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы

Каратеев А.Е.¹, Сухарева М.В.¹, Лила А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России,

Москва, Россия

¹115522, Москва,

Каширское шоссе, 34А;

²125993, Москва,

ул. Баррикадная, 2/1,

стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe

Shosse, Moscow

115522; ²2/1,

Barrikadnaya St., Build.

1, Moscow 125993

Контакты:

Андрей Евгеньевич

Каратеев;

aekarat@yandex.ru

Contact:

Andrei Karateev;

aekarat@yandex.ru

Поступила 20.05.19

Медицинская реабилитация представляет собой комплекс немедикаментозных методов, направленных на уменьшение боли и функциональных нарушений, восстановление трудоспособности, социальной активности и психической устойчивости больных. Это необходимая часть лечения пациентов с ревматическими заболеваниями, во многих случаях (например, при остеоартрите, хронической неспецифической боли в спине и спондилоартритах) столь же важная, как и фармакотерапия. К сожалению, многие российские врачи недооценивают возможности немедикаментозных подходов, ссылаясь на то, что эффективность методов медицинской реабилитации и физиотерапии не оценивалась в ходе клинических исследований, а их терапевтическая значимость не проходила серьезной проверки с позиции «доказательной медицины». Это не совсем так. Настоящий обзор представляет данные большого числа клинических исследований и соответствующих мета-анализов, посвященных изучению эффективности наиболее часто применяемых методов медицинской реабилитации: криотерапии, лазерной терапии, магнитотерапии, ультразвуковой терапии, чрескожной электростимуляции, акупунктуры, мануальной терапии, массажа, лечебной физкультуры.

Ключевые слова: ревматические заболевания; медицинская реабилитация; физиотерапия.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Лила АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584–596.

MEDICAL REHABILITATION IN THE COMBINATION TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES: A REVIEW

Karateev A.E.¹, Sukhareva M.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

Medical rehabilitation is a set of non-drug methods aimed at reducing pain and functional disorders, restoring working ability, social activity, and mental stability in patients. This is a necessary part of treatment in patients with rheumatic diseases, which is as important as pharmacotherapy in many cases (for example, osteoarthritis, chronic nonspecific back pain, and spondyloarthritis). Unfortunately, many Russian physicians underestimate the possibilities of non-drug approaches, referring to the fact that the effectiveness of medical rehabilitation and physiotherapy methods have not been evaluated during clinical trials and their therapeutic significance has passed no serious test in the context of evidence-based medicine. This is not entirely true. This review presents data from a large number of clinical trials and related meta-analyses of studies evaluating the efficiency of the most commonly used medical rehabilitation techniques: cryotherapy, laser therapy, magnetotherapy, ultrasound therapy, percutaneous electroneuromyostimulation, acupuncture, manual therapy, massage, and therapeutic exercises.

Keywords: rheumatic diseases; medical rehabilitation; physiotherapy.

For reference: Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM. Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):584–596 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-584-596

Хронические болезни суставов и позвоночника сопровождаются значительным снижением качества жизни и утратой трудоспособности многих миллионов жителей нашей страны [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования Е.А. Галушко и Е.Л. Насонова [2], частота наиболее распространенных в России ревматических заболеваний (РЗ) — ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС) и остеоартрита (ОА) — достигает 0,6; 0,1 и 13,0 случая на 100 человек. По официальной статистике 2016 г., в России проживает 19,2 млн людей с заболеваниями костно-мышечной системы, большинство из которых составляют пациенты с ОА и неспецифической болью в спине (НБС) [3].

Современная терапия РЗ носит комплексный характер и направлена на максимальное снижение активности и предотвращение обострений, а также устранение основ-

ных симптомов болезни [1]. Принципиальное значение здесь имеет эффективный контроль боли, которая, согласно определению экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), служит «преобладающим» проявлением («predominant symptom») поражения суставов и позвоночника [4].

Медицинская реабилитация — необходимая составная часть комплексной терапии больных РЗ, по своей важности не уступающая применению медикаментозных методов лечения. Основными задачами медицинской реабилитации являются коррекция функциональных и психологических нарушений, вызванных болезнью, восстановление физической и социальной активности пациента, его адаптация к окружающему миру. В отличие от фармакотерапии, которая обеспечивает подавление активности патологического процесса, медицинская реабилитация направлена на стимуляцию собственных защитных сил

организма, по сути, к возвращению состояния здоровья. Для этого используются различные нефармакологические подходы, начиная от образовательных программ и психологической поддержки пациента и заканчивая использованием физиотерапевтических методов [5–7]. В частности, согласно рекомендациям EULAR 2018 г., лечение скелетно-мышечной боли (СМБ) при РЗ должно включать обучение пациентов, дополненное физической активностью и физическими упражнениями, ортопедическими, психологическими и социальными вмешательствами, обучением гигиене сна, регулированием массы тела, нефармакологическими методами лечения, а также междисциплинарным контролем боли [7].

Следует отметить, что оценка эффективности нефармакологических методов носит едва ли не полярный характер и вызывает оживленные дискуссии между представителями различных терапевтических направлений. Это связано со сложностью организации рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых лечебное действие физиотерапии сравнивается с плацебо (ПЛ). А ведь именно плацебоконтролируемые исследования являются основой доказательной медицины и формируют наши суждения о терапевтической ценности того или иного медицинского вмешательства [8–10].

Первая проблема заключается в подборе истинного ПЛ (т. е. инертного по своей сути воздействия) для каждого физиотерапевтического метода. Обычно в качестве ПЛ здесь используется низкоинтенсивное воздействие или имитация активной методики (например, небольшое охлаждение в сравнении с истинной криотерапией, прикладывание к пораженному участку тела пациента насадки для лазеротерапии при выключенном лазере и др.) или заведомо неправильное применение изучаемого способа лечения (введение игл для акупунктуры в «ложные» точки, простой массаж вместо мануальной терапии и др.). Однако в любом случае такое ПЛ подразумевает определенное физическое воздействие, иногда достаточно значимое. Ведь если «ложная» методика будет совершенно отличаться от настоящей и не вызывать никаких субъективных ощущений, то пациент тотчас распознает ПЛ, что сведет на нет доказательность их сравнения. Однако даже относительно небольшое физическое воздействие может давать существенный «плацебо-эффект». Поэтому различие между результатами применения активной терапии и ПЛ может быть минимальным [8–10].

Вторая проблема связана с гетерогенностью результатов использования нефармакологических методов лечения, поскольку последние не стандартизированы и проводятся с помощью разнообразных подходов и технической аппаратуры [8–10].

В настоящем обзоре мы рассматриваем доказательную базу ряда наиболее известных методов медицинской реабилитации РЗ, таких как криотерапия, лазеротерапия, магнитотерапия, ультразвуковая терапия (УЗТ), электронейростимуляция, акупунктура, мануальная терапия, массаж и лечебная физкультура (ЛФК).

Криотерапия

Криотерапия — методика, основанная на воздействии низких температур. Местное охлаждение вызывает уменьшение чувствительности болевых рецепторов и активности воспалительной реакции за счет снижения кровотока, замедления метаболизма клеток и изменения фи-

зических свойств тканевой жидкости, что нарушает трансмембранный перенос ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . Хорошо известно, что ледяной компресс существенно снижает боль, развитие отека и гематомы после травмы. После охлаждения возникает реактивное усиление кровоснабжения и уменьшение локального мышечного напряжения, что способствует «вымыванию» из пораженной ткани продуктов клеточного распада, цитокинов и медиаторов воспаления. Системная реакция макроорганизма на воздействие холода приводит к выбросу кортизола, оказывающего противовоспалительный эффект [11].

Криотерапия подразделяется на локальную, когда воздействию холода подвергаются отдельные части тела, и общую (охлаждение всего тела — ОВТ), когда раздетый пациент на короткое время — от 1 до 4 мин — помещается в специальную камеру, в которой создается экстремально низкая температура (-110°C и ниже), — «криосауну» [11].

Эффективность криотерапии изучалась при многих заболеваниях и патологических состояниях. Так, было показано, что этот метод оказывает позитивное влияние на выраженность послеоперационной боли. Кохрановское общество представило [12] метаанализ 11 РКИ ($n=809$), в которых изучался лечебный потенциал криотерапии после эндопротезирования коленного сустава. Применение этого метода позволило снизить интенсивность послеоперационной боли в среднем на 1,32 балла по 10-балльной шкале [95% доверительный интервал (ДИ) 0,27–2,37]. А. Martimbianco и соавт. [13] оценили эффективность криотерапии после одной из наиболее частых ортопедических операций на коленном суставе — пластики передней крестообразной связки. Они провели систематический обзор 10 РКИ ($n=573$), показавший, что уменьшение боли в течение 48 ч после операции было более значимым у пациентов, которые получали криотерапию, в сравнении с пациентами, которым криотерапия не проводилась ($p<0,00001$). В обоих исследованиях не было показано повышения частоты неблагоприятных реакций (НР) при использовании криотерапии.

C. Rose и соавт. [14] оценили результаты применения ОВТ при мышечных болях, связанных с интенсивными тренировками, проведя систематический обзор 16 исследований. В 80% литературных источников было зафиксировано значимое уменьшение мышечной боли без каких-либо серьезных НР.

Помимо острой патологии, имеются данные об успешном использовании криотерапии при хронических РЗ. Так, X. Guillot и соавт. [15] представили метаанализ 6 РКИ, в которых изучалась эффективность этого метода при РА ($n=257$). Курсовое применение криотерапии позволило добиться достоверного снижения выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) и активности РА (по DAS28). При этом авторы данной работы указывают на целесообразность включения криотерапии в практику лечения РА, в том числе из-за снижения потребности в потенциально небезопасных нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и глюкокортикоидах (ГК).

Имеются ограниченные данные об использовании криотерапии при боли в спине [16]. Так, в работе M. Dehghan и соавт. [17] ($n=87$) местное охлаждение (брикеты со льдом) в комбинации с приемом НПВП (напроксен) позволило добиться более значимого уменьшения острой НБС, чем применение только напроксена; в то же

время тепловые процедуры давали более значимый результат, чем охлаждение. В РКИ В. Nugraha и соавт. [18] оценивалась эффективность ОВТ (криосауна) при хронической НБС. Использование истинного метода ($t - 67^{\circ}\text{C}$) не имело преимуществ, в сравнении с ложным ОВТ ($t - 5^{\circ}\text{C}$), в отношении уменьшения боли и восстановления функции. С другой стороны, открытое исследование С. Gienza и соавт. [19], участниками которого стали 96 мужчин в возрасте старше 65 лет с хронической НБС, показало преимущество криотерапии. Использование ЛФК в сочетании с криотерапией позволило существенно снизить боль и напряжение мышц спины, в сравнении с изолированным применением только ЛФК.

Имеются отдельные работы, показавшие эффективность криотерапии при фибромиалгии (ФМ), АС и ОА [20–23].

Лазерная терапия

Этот вид физиотерапевтического воздействия основан на локальном облучении монохроматичным светом с интенсивностью от 5 до 100 мВт (низкоинтенсивное лазерное излучение – НИЛИ). Точный механизм действия НИЛИ до конца не изучен. В целом, он определяется фотодинамическим действием на клетки и реализует такие эффекты, как стимуляция синтеза эндогенных опиоидов и противовоспалительных цитокинов, повышение порога возбуждения болевых рецепторов, улучшение микроциркуляции, ускорение окислительных процессов в митохондриях и повышение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), стимуляция клеточной пролиферации и миграции [24, 25].

Терапевтический потенциал НИЛИ активно изучался: имеется большая серия хорошо организованных РКИ, где сравнивалась эффективность этого метода с ПЛ (ложным лазерным облучением). Результаты применения НИЛИ при ОА противоречивы. Согласно метаанализу Кохрановского общества, представленному в 2004 г. [26] (7 РКИ, $n=345$, продолжительность от 4 до 12 нед), достоверного различия между действием истинного и ложного НИЛИ не отмечалось. Различие средних значений (РСЗ) динамики боли по 10-балльной шкале составило лишь $-0,2$ (95% ДИ от $-1,0$ до $-0,6$) [26].

В более позднем метаанализе Z. Huang и соавт. [27] оценивались результаты 9 РКИ ($n=518$). Полученные данные также не подтвердили преимущества НИЛИ в сравнении с ПЛ: РСЗ = $-0,28$ (95% ДИ от $-0,66$ до $-0,10$). Не было выявлено различий динамики боли, скованности и нарушения функции по WOMAC.

Однако в недавно опубликованной работе S. Rayegani и соавт. [28], представляющей собой метаанализ 14 РКИ, были показаны более оптимистичные данные. Так, НИЛИ демонстрировало преимущество в сравнении с ПЛ по уменьшению боли в покое ($p=0,02$) и при движении ($p=0,01$), динамике WOMAC функции ($p=0,01$), WOMAC скованности ($p=0,02$) и общего индекса WOMAC ($p<0,0001$). Однако по WOMAC боли ($p=0,09$) и улучшению объема движений ($p=0,1$) достоверного изменения отмечено не было.

Литература по использованию лазерной терапии при РА более ограничена. В метаанализе Кохрановского общества, где изучалась эффективность этого метода лечения при РА, используются данные 5 РКИ ($n=222$). Согласно полученным результатам, НИЛИ имело преимущество

в сравнении с ПЛ при кратковременном наблюдении: отличие средней динамики боли по 10-балльной ВАШ составило $1,10$ (95% ДИ $0,39$ – $1,82$). Также было отмечено достоверное отличие НИЛИ от ПЛ по снижению продолжительности утренней скованности: в среднем на $27,5$ мин (95% ДИ $2,9$ – $52,0$ мин) [29].

В последние годы было проведено несколько исследований эффективности лазерной терапии при РА, показавших достаточно спорные результаты [30, 31].

Лазерная терапия также применяется для лечения подострой и хронической НБС. Судя по имеющимся публикациям, мнение о терапевтической ценности этой методики со временем меняется. Так, представители Кохрановского общества, проведя в 2008 г. метаанализ 7 РКИ, в которых НИЛИ сравнивалось с ПЛ, сделали вывод о недостаточных доказательствах эффективности этого вида физиотерапии [32]. Однако позднее две независимые группы экспертов выполнили два метаанализа, показавших преимущество НИЛИ при НБС. Z. Huang и соавт. [33] сопоставили данные 7 РКИ ($n=349$), суммарный результат которых демонстрировал значимое различие между НИЛИ и ПЛ по динамике боли: в среднем $-13,57$ мм по ВАШ (95% ДИ от $-17,42$ до $-9,72$). Близкие данные были получены G. Glazov и соавт. [34], которые недавно представили метаанализ 15 РКИ ($n=1039$). В сравнении с ПЛ, применение НИЛИ обеспечило значимое отличие по уменьшению боли у пациентов с НБС: в среднем $-1,40$ см по 10-сантиметровой ВАШ (95% ДИ от $-1,91$ до $-0,88$).

Магнитотерапия

Магнитотерапия – физиотерапевтический метод, основанный на воздействии на организм человека статического или переменного магнитного поля. Сторонники этой методики обосновывают физиологические эффекты магнитного поля возникновением слабых электрических токов в живых тканях, что изменяет трансмембранный потенциал и клеточную проницаемость. Считается, что это способствует улучшению микроциркуляции, подавляет воспалительный клеточный ответ, повышает порог возбудимости болевых рецепторов, снижает мышечный гипертонус и стимулирует репаративные процессы [35, 36].

В 2013 г. Кохрановское общество представило обзор 9 РКИ ($n=636$), в которых сравнивалось лечебное действие магнитотерапии и ПЛ при ОА. При продолжительности лечения от 4 до 26 нед изучаемый метод демонстрировал значимое преимущество: различие с плацебо в уменьшении боли в среднем составило $15,1$ балла по 100-балльной шкале (95% ДИ $9,08$ – $21,13$; абсолютное улучшение на 15%). При этом не было отмечено различия с ПЛ по влиянию на индекс WOMAC функция и качество жизни (по SF-36). Переносимость магнитотерапии была такой же, как и ПЛ [37].

Параллельно другая научная группа [38] представила метаанализ 14 РКИ ($n=930$), в которых изучалась эффективность переменного магнитного поля при ОА. Как и в исследовании Кохрановского общества, в данной работе было показано преимущество магнитотерапии в сравнении с плацебо по влиянию на боль при сроке наблюдения 4–8 нед. Также было показано позитивное влияние на функцию – РСЗ $0,30$ (95% ДИ $0,07$ – $0,53$).

Имеется ряд исследований, показывающих эффективность магнитотерапии при НБС. Так, в недавно опубликованном исследовании A. Elshawi и соавт. [39] было по-

казано преимущество комбинированной терапии НБС с использованием программы медицинской реабилитации в сочетании с магнитотерапией, в сравнении с реабилитационной программой в сочетании с ложной магнитотерапией. Через 4 нед (12 процедур) снижение боли на фоне активной терапии оказалось более значимым, чем в контроле, — в среднем на 1,52 (95% ДИ от -0,34 до 3,35) балла по 10-балльной ВАШ. J. Taradaj и соавт. [40] показали достоверное отличие в снижении интенсивности боли при использовании активной магнитотерапии, в сравнении с ложной, у пациентов с НБС, связанной с патологией межпозвоночного диска. А. Омаг и соавт. [41] также показали преимущество в отношении купирования боли (ВАШ) и восстановления функции (по индексу Оствестри) 3-недельного курса магнитотерапии, в сравнении с ПЛ, у 40 больных с дискогенной радикулопатией.

Нам не удалось найти систематических обзоров и метаанализов, оценивающих применение магнитотерапии при РА. Отдельные исследования и обзоры, посвященные эффективности этого метода при РА, демонстрируют его кратковременное и весьма умеренное анальгетическое и противовоспалительное действие [42, 43].

Ультразвуковая терапия

Этот метод физиотерапии основан на применении высокочастотных звуковых колебаний (от 0,7 до 3,5 мГц). Ультразвук способен оказывать мощное воздействие на ткани, что используется при ударно-волновой терапии, способной разрушать, в частности, внутритканевые кальцификаты. Однако для длительного лечения при РЗ используется УЗТ с меньшей энергией, вызывающей высокочастотную вибрацию тканей и внутритканевое повышение температуры, наиболее выраженное на границе биологических структур с разной плотностью (жировой и мышечной ткани, сухожилия и кости и т. д.). Считается, что УЗТ способствует улучшению микроциркуляции, разрешению мышечного напряжения, уменьшению чувствительности болевых рецепторов и повышению скорости репаративных процессов [44].

УЗТ и ударно-волновая терапия широко используются для лечения патологии околосуставных мягких тканей — при боли в плече [45], эпикондилите [46], плантарном фасциите («пяточная шпора») [47].

Имеются данные, свидетельствующие об умеренной эффективности УЗТ при ОА. Недавно X. Zhou и соавт. [48] провели метаанализ 5 РКИ, в которых изучалась эффективность УЗТ при ОА. Было показано преимущество этого метода в сравнении с контролем: в среднем уменьшение боли было выше на 0,79 балла по 10-балльной ВАШ (95% ДИ 0,0–1,57; $p=0,04$).

В опубликованном ранее метаанализе С. Zhang и соавт. [49], включающем 10 РКИ ($n=645$), также было показано позитивное действие УЗТ. В сравнении с контролем, этот метод достоверно снижал интенсивность боли — $PC3=-0,93$ (95% ДИ от -1,22 до -0,64; $p<0,01$). Также было показано преимущество УЗТ в отношении динамики показателя WOMAC функция. Сообщений о развитии серьезных НР при использовании этого метода не было.

Терапевтический потенциал УЗТ при ОА подтвердил и метаанализ Кохрановского общества, который включал 5 РКИ ($n=341$). Суммарное отличие от плацебо в динамике боли составило 1,2 см по 10-сантиметровой ВАШ (95% ДИ 0,6–1,9), функции по WOMAC функция — 1,3 (95% ДИ

от -0,3 до 3,1). Не было зафиксировано случаев серьезных НР [50].

Оценка серии РКИ не подтверждает значимую эффективность УЗТ при хронической НБС. Это показывает метаанализ Кохрановского общества, основанный на материалах 7 РКИ ($n=372$). В сравнении с ПЛ, УЗТ имело определенное преимущество в улучшении функции позвоночника: -0,45 (95% ДИ от -0,84 до -0,05), однако различие в снижении интенсивности боли оказалось незначимым — в среднем на 7,12 мм по 100-миллиметровой ВАШ (95% ДИ 3,75–17,99). Каких-либо серьезных НР при использовании данного физиотерапевтического метода отмечено не было [51].

Низкая эффективность УЗТ и ударно-волновой терапии при НБС была также показана J. Seso и соавт. [52], которые провели метаанализ 13 РКИ.

Доказательная база применения УЗТ при РА ограничивается несколькими небольшими непродолжительными исследованиями, показавшими сомнительные результаты [53, 54].

Нейромышечная электростимуляция

Нейромышечная электростимуляция (НМЭС) — методика, основанная на чрескожной электрической стимуляции определенных групп мышц, вызывающей их сокращение. НМЭС позволяет, с одной стороны, проводить дозированную тренировку мышц при их гипотонии, связанной со снижением двигательной активности и саркопении, с другой — снижать избыточное мышечное напряжение, нередко сопровождающее патологию суставов и позвоночника [55].

Эффективность этой методики оценивалась в работе O. Giggins и соавт. [55], представивших метаанализ 9 РКИ ($n=405$). Были получены противоречивые данные о влиянии НМЭС на боль, функциональные нарушения и силу четырехглавой мышцы бедра. Кохрановское общество провело анализ двух работ, в которых изучалось действие НМЭС после тотального эндопротезирования коленного сустава. В этих исследованиях не было показано значимого позитивного действия на боль, качество жизни и функцию мышц [56, 57].

Имеются единичные работы, в которых изучалась эффективность НМЭС при РА. В частности, недавно было опубликовано исследование S. Piva и соавт. [58], которые использовали эту методику у 59 больных РА в течение 16 нед. Применение НМЭС позволило достоверно улучшить силу и упругость квадрицепса бедра, снизить функциональные нарушения. Однако этот метод не был более эффективен, чем волевые упражнения.

Чрескожная электронейростимуляция

Чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) представляет собой метод электрического воздействия на нервные окончания, позволяющий снизить их чувствительность к болевым стимулам. Тем самым достигается существенное снижение интенсивности боли и связанного с ней мышечного напряжения. Кроме того, ЧЭНС стимулирует естественную антиноцицептивную систему, усиливая выделение эндорфинов и активацию опиоидных рецепторов [59].

ЧЭНС активно используется при ОА и НБС. Благодаря этому имеется значительный объем клинических исследований эффективности и безопасности этого метода.

Кохрановское общество провело метаанализ 18 РКИ ($n=813$), в которых оценивалась терапевтическая ценность ЧЭНС при ОА. Полученные данные не подтверждали преимуществ этого метода: в сравнении с ПЛ (ложная ЧЭНС) или отсутствием лечения, снижение боли при использовании ЧЭНС было в среднем выше лишь на 0,2 см по 10-сантиметровой ВАШ (РСЗ 0,07; 95% ДИ от -0,46 до 0,32) [60].

В то же время более поздняя работа L. Chen и соавт. [61], которые также провели метаанализ 18 работ, показала более оптимистичный результат. Так, было показано преимущество ЧЭНС в уменьшении боли: РСЗ -0,79 (95% ДИ от -1,31 до -0,27; $p<0,00001$). Однако различия в динамике индексов WOMAC между активной терапией и ложной/отсутствием терапии отмечено не было.

Примером хорошего лечебного действия ЧЭНС при ОА может быть недавно опубликованное исследование K. Shimoura и соавт. [62]. Они сравнили непосредственный эффект ЧЭНС и ложной ЧЭНС у 50 больных ранним ОА. Оценка выполнения трех функциональных тестов (подъема на ступеньки, «встань и иди», 6-минутной ходьбы) и выраженности боли после этих тестов показала достоверное преимущество ЧЭНС ($p<0,05$).

Кохрановское общество провело оценку данных 8 исследований, в которых изучалась эффективность ЧЭНС при ФМ. Большое различие в дизайне этих работ не позволило провести полноценный метаанализ. Суммарно ЧЭНС демонстрировала умеренную анальгетическую эффективность (уменьшение боли $\leq 30\%$ от исходного уровня), которая лишь в отдельных работах превышала действие ложной ЧЭНС или других методов немедикаментозной терапии [63].

J. Binny и соавт. [64], проведя обзор трех исследований, показали, что ЧЭНС может быть эффективна для кратковременного облегчения острой НБС, однако курсовое применение этого метода в течение 4–5 нед дает сомнительный результат.

J. Jauregui и соавт. [65] провели метаанализ 13 РКИ ($n=267$, длительность от 2 до 12 нед), оценивающих результаты применения ЧЭНС при хронической НБС. Было показано, что, в сравнении с исходным уровнем, этот метод позволял достичь значимого уменьшения боли (РСЗ 0,844). Позднее L. Resende и соавт. [66] представили данные метаанализа 7 исследований применения ЧЭНС при хронической НБС (поясничный отдел и шея, $n=655$). Эта исследовательская группа также показала, что ЧЭНС была достоверно эффективнее, чем ПЛ, но лишь в период проведения терапии ($p=0,02$). После завершения курса ЧЭНС и через 1–3 мес результаты применения этого метода не отличались от ПЛ ($p=0,08$ и $p=0,99$).

Проведенный ранее Кохрановским обществом метаанализ 4 РКИ [67] ($n=585$) продемонстрировал близкие результаты: небольшое и кратковременное улучшение при использовании ЧЭНС у больных хронической НБС.

Метаанализ [68] трех небольших РКИ ($n=78$) показал умеренную эффективность ЧЭНС (воздействие на кисть) при РА.

Акупунктура

Акупунктура — методика, основанная на метафизических представлениях врачей Древнего Китая о наличии особой «жизненной энергии» ци, течение которой влияет на работу органов человеческого организма. Согласно этой философии развитие болезни связано с нарушением

циркуляции «жизненной энергии» по особым каналам («меридианам»). Акупунктура представляет собой введение тонких игл в особые точки на поверхности тела пациента, что нормализует циркуляцию энергии ци. В XX в. неоднократно предпринимались попытки объяснить эффект акупунктуры с точки зрения научной физиологии («рефлексогенные зоны», изменение тока лимфатической жидкости, активация антиноцицептивных механизмов и др.) [69–71]. Однако до настоящего времени многие ученые считают данную методику недостаточно обоснованной, а ее эффективность и безопасность — недоказанной [72–74].

Акупунктура широко используется для лечения ОА. Одна из последних работ, оценивающих эффективность акупунктуры при ОА коленного сустава, была выполнена S. Li и соавт. [75]. Они провели сетевой метаанализ 16 РКИ, где изучалось действие трех видов акупунктуры: классической, электроакупунктуры и точечного прижигания («горячая игла»), в сравнении с ложной акупунктурой, образовательными программами и отсутствием терапии (пребывание больных в «листе ожидания»). Было показано, что классическая акупунктура и электроакупунктура значимо снижают выраженность боли и нарушения функции, в отличие от ложной акупунктуры: среднее отличие (по WOMAC) -1,16 (95% ДИ от -1,51 до -0,82) и -3,34 (95% ДИ от -4,68 до 1,99). Аналогично, классическая акупунктура, электроакупунктура и прижигание были эффективнее в отношении боли и функции, чем образование или отсутствие лечения: среднее отличие -2,09 (95% ДИ от -2,15 до -2,03) и -6,60 (95% ДИ от -6,97 до -6,22) соответственно.

Выполненный ранее метаанализ Кохрановского общества [76], в котором оценивались суммарные результаты применения акупунктуры при ОА коленного и тазобедренного суставов, также показал преимущество этого метода. Было проанализировано 16 РКИ ($n=3498$), среди которых 12 работ были посвящены лечению ОА коленного сустава. Различия в снижении боли при использовании настоящей акупунктуры, в сравнении с ложной, было статистически достоверным, хотя и очень небольшим: РСЗ -0,28 (95% ДИ от -0,45 до -0,11), в среднем 0,9 пункта по 20-балльной ВАШ, т. е. отличие на 4,59%. Аналогичные результаты были получены и в отношении функции.

Эффективность акупунктуры при ОА других суставов не имеет четкого подтверждения. Это показывают, в частности, результаты опубликованного в 2018 г. метаанализа Кохрановского общества [77], оценивающего действие акупунктуры при ОА тазобедренного сустава (6 РКИ; $n=413$). Так, РСЗ настоящей и ложной акупунктуры составило лишь -0,13 (95% ДИ от -0,49 до 0,22); 2,1 пункта по 100-балльной ВАШ (-2,1%; 95% ДИ от -7,9% до 3,6%).

Акупунктура демонстрирует значимый эффект при НБС. Так, J. Lee и соавт. [78] провели метаанализ 11 РКИ, в которых акупунктура использовалась при острой НБС. Было показано преимущество настоящей АКУ в сравнении с ложной. Среднее различие в снижении боли составило -9,38 мм по 100-миллиметровой ВАШ (95% ДИ от -17,00 до -1,76). При этом акупунктура не уступала по эффективности НПВП — отношение рисков для улучшения составило 1,11 (95% ДИ 1,06–1,16).

В работе M. Lam и соавт. [79] был проведен анализ 25 РКИ, в которых акупунктура использовалась при хро-

нической НБС. В сравнении с ложной акупунктурой, настоящая методика давала более значимое уменьшение боли: в среднем -16,76 (95% ДИ от -33,33 до -0,19; $p=0,05$). Аналогично, отмечалось достоверное различие по влиянию на функцию: PC3 -0,94 (95% ДИ от -1,41 до -0,47; $p<0,001$).

Имеются данные об успешном применении акупунктуры при РА [80]. S. Sesa и соавт. [81] провели метаанализ 13 РКИ ($n=974$), в которых акупунктура применялась при этом заболевании. Десять из этих работ были выполнены в Китае. Суммарно, применение акупунктуры обеспечило достоверное снижение боли, активности (по DAS28) и функциональных нарушений (HAQ).

Акупунктура также нашла место в терапии АС. Z. Lv и соавт. [82] опубликовали метаанализ 6 РКИ ($n=541$), в которых этот метод сравнивался с использованием базисных противовоспалительных препаратов. Акупунктура достоверно улучшала клинический эффект: отношение шансов 3,01 (95% ДИ 1,48–6,13; $p=0,002$).

Акупунктура очень хорошо переносится и в целом считается безопасным способом лечения. Однако следует помнить, что это инвазивная методика, которая может вызывать различные НР, в том числе серьезные. Так, в мировой медицинской литературе имеются описания образования значительных гематом, пневмоторакса и септических осложнений после применения акупунктуры [83–90].

Остеопатия, мануальная терапия

Это способ немедикаментозной терапии, основанный на воздействии рук исполнителя на те или иные структуры тела пациента. Целью воздействия является устранение «функциональных блокад суставов», «смещений структур позвоночника», мышечного гипертонуса, дисбаланса работы различных мышц и других изменений, которые, по мнению специалистов, могут вызывать боль и нарушения функции опорно-двигательного аппарата, а также работы внутренних органов [91, 92]. Как и акупунктура, мануальная терапия относится к методам «альтернативной медицины», механизм действия которых не может быть объяснен с позиции научной физиологии и патофизиологии [93].

В последнее время были опубликованы несколько метаанализов, в которых проводилась оценка терапевтического потенциала мануальной терапии при ОА коленного сустава. Так, Q. Xu и соавт. [94] оценили действие этого метода по материалам 14 РКИ ($n=841$). Согласно полученным данным, мануальная терапия эффективно уменьшала боль (PC3 -0,61; 95% ДИ от -0,95 до -0,28), скованность (PC3 -0,58; 95% ДИ от -0,95 до -0,21), улучшала функцию (PC3 -0,49; 95% ДИ от -0,76 до -0,22) и общий счет (PC3 -0,56; 95% ДИ от -0,78 до -0,35) по WOMAC. Правда, следует отметить, что практически все включенные в анализ исследования не предполагали сравнения с ПЛ (ложной мануальной терапией) – сравнение проводилось либо с каким-либо другим методом лечения, либо с «обычной» физиотерапией. S. Anwer и соавт. [95] представили метаанализ 11 РКИ, в которых действие мануальной терапии сравнивалось с ЛФК при ОА коленного сустава ($n=494$). Различия по снижению боли (по ВАШ) было более значимым на фоне мануальной терапии (PC3 -0,78; 95% ДИ от -1,42 до -0,17; $p=0,013$). Аналогичная картина отмечалась в отношении

индекса WOMAC боль (PC3 -0,79; 95% ДИ: от -1,14 до -0,43; $p=0,001$).

Мануальная терапия очень широко применяется для лечения острой и хронической НБС. В последние годы опубликованы ряд исследований, которые свидетельствуют о хорошем лечебном потенциале этого метода. В 2017 г. N. Paige и соавт. [96] провели анализ 15 РКИ ($n=1711$), в которых изучалась эффективность мануальной терапии при острой НБС. В сравнении с другими методами лечения, мануальная терапия показала преимущество в купировании боли: среднее различие 9,95 мм по 100-миллиметровой ВАШ (95% ДИ 4,3–15,6). В 12 исследованиях также было показано достоверное преимущество изучаемой методики в улучшении функции позвоночника (по шкале Освестри или Роланда–Морриса).

В 2018 г. I. Coulter и соавт. [97] опубликовали метаанализ 51 РКИ, в которых мануальная терапия применялась при хронической НБС. В сравнении с другими методами лечения, мануальная терапия демонстрировала преимущество в отношении снижения интенсивности болевых ощущений: PC3 -0,28 (95% ДИ от -0,47 до -0,09; $p=0,004$) и улучшения функции позвоночника: PC3 -0,33 (95% ДИ от -0,63 до -0,03; $p=0,03$).

С другой стороны, опубликованные ранее два метаанализа Кохрановского общества дают значительно более скептическую оценку результативности мануальной терапии при НБС. По данным 20 РКИ ($n=2674$), в которых изучаемый метод сравнивался с ложной мануальной терапией или другими способами лечения, при острой НБС эффективность мануальной терапии не отличалась от контроля по влиянию на боль и функцию [98]. Метаанализ 26 РКИ ($n=6070$), в которых истинная мануальная терапия сравнивалась с ложной или другими способами лечения при хронической НБС, показал небольшое, но статистически значимое отличие по уменьшению боли для изучаемой методики: в среднем -4,16 мм по 100-миллиметровой ВАШ (95% ДИ от -6,97 до -1,36). Также было показано небольшое преимущество мануальной терапии по улучшению функции: PC3 -0,22 (95% ДИ от -0,36 до -0,07). Однако, по мнению авторов метаанализа S. Rubinstein и соавт. [99], это преимущество мануальной терапии следует считать клинически незначимым.

Массаж

Под массажем подразумевается контактное физическое воздействие на кожу, подкожный жировой слой и мышцы (надавливание, растирание). Массаж может проводиться руками и механическими устройствами, воздухом и водой. Массаж улучшает микроциркуляцию и расслабляет мышцы, уменьшает боль и стимулирует репаративные процессы [100].

Любопытно отметить, что классическому массажу Кохрановское общество дало существенно более высокую оценку при НБС, чем мануальной терапии. A. Furlan и соавт. [101] провели метаанализ 25 РКИ ($n=3096$), из которых практически во всех, кроме одной работы, изучалась эффективность массажа при подострой или хронической НБС. Было показано достоверное преимущество массажа в сравнении с отсутствием терапии: для боли PC3 -0,75 (95% ДИ от -0,90 до -0,60), для функции PC3 -0,72 (95% ДИ от -1,05 до -0,39). Правда, авторы отмечают, что эффективность массажа была показана лишь при кратковременном наблюдении (до 4 нед).

Массаж также достоверно снижал выраженность боли и функциональных нарушений при ОА и РА. Это подтверждает метаанализ 7 РКИ ($n=352$), проведенный N. Nelson и соавт. [102], и метаанализ 26 РКИ ($n=2565$), представленный D. Bervoets и соавт. [103].

Очень важно, что все представленные выше авторы отмечали отсутствие серьезных осложнений при использовании мануальной терапии и массажа [104, 105]. Однако в реальной практике мануальная терапия и массаж могут вызывать редкие, но серьезные НР, такие как переломы позвонков и костей. J. Dvornak и соавт. [106], используя данные Шведского медицинского общества мануальной медицины, сообщили о 17 случаях усиления боли и развития радикулярных нарушений после манипуляций на грудном и поясничном отделах позвоночника. В 9 случаях прогрессирующие неврологические нарушения потребовали хирургического вмешательства. В. Degenhardt и соавт. [107], оценив результаты мануальной терапии у 884 больных, отметили усиление или значительное усиление боли у 2,5%. Н. Kranenburg и соавт. [108] сообщают о 16 НР после проведения мануальной терапии, зафиксированных в Датской системе здравоохранения. В ряде случаев речь шла о тяжелых осложнениях, в том числе летальном исходе.

Лечебная физкультура

ЛФК — это один из основных методов медицинской реабилитации, основанный на применении дозированной физической нагрузки. Подходы могут быть различными: например, ЛФК можно заниматься дома, в специальных группах под руководством тренера, в бассейне и т. д. При использовании любого вида занятий активные движения и умеренные силовые нагрузки позволяют улучшить тонус мышц, повысить насыщение крови кислородом, нормализовать работу сердечно-сосудистой системы и создать благоприятный психологический настрой [109–112]. Пожалуй, среди всех методов немедикаментозного лечения РЗ лишь ЛФК встречает единогласное одобрение всех экспертов как однозначно действенный и безопасный подход.

ЛФК имеет серьезную доказательную базу — хотя, конечно, в данном случае крайне сложно провести хорошо организованные контролируемые исследования. Поэтому эффективность ЛФК обычно оценивается по динамике состояния больного на фоне лечения или сравнивается с отсутствием терапии (контрольная группа пациентов в ожидании лечения) [8].

Эффективность ЛФК при ОА крупных суставов была оценена в работе S. Goh и соавт. [113], представляющей собой систематический обзор и сетевой метаанализ 103 РКИ ($n=9134$). Было показано, что аэробные упражнения и психофизическая тренировка давали значимое уменьшение боли и улучшение функции: размер эффекта 1,11 (95% ДИ 0,69–1,54) и 1,11 (95% ДИ 0,63–1,59) соответственно.

Многочисленные работы подтверждают эффективность аэробных упражнений, в том числе направленных на снижение массы тела, при ОА коленного сустава. R. Tanaka и соавт. [114] объединили данные 8 РКИ, в которых изучалось влияние ЛФК на боль при этом заболевании. Был показан очень значимый эффект: РСЗ -0,94 (95% ДИ от -1,31 до -0,57).

В недавно опубликованном метаанализе Кохрановского общества [115] рассматривается вопрос эффективно-

сти водных процедур при ОА коленного и тазобедренного суставов. В эту работу было включено 13 РКИ ($n=1190$). Было показано, что водные процедуры дают кратковременное, но значимое снижение боли и улучшение функции, в сравнении с другими методами лечения или отсутствием терапии: РСЗ -0,31 (95% ДИ от -0,47 до -0,15) и -0,32 (95% ДИ от -0,47 до -0,17) соответственно.

Аэробные упражнения также эффективны при хронической НБС. Доказательством этого служит работа X. Meng и соавт. [116], которые объединили результаты 8 РКИ ($n=310$). Согласно полученным данным, ЛФК достоверно снижает боль, уменьшает функциональные нарушения и депрессию при этом заболевании. Так, РСЗ для снижения интенсивности боли (по ВАШ) составила 0,75 (95% ДИ, 0,48–1,02; $p<0,001$), для функции (опросник Роланда–Морриса) — 0,44 (95% ДИ 0,20–0,68; $p<0,001$), для психоэмоциональных нарушений (госпитальная шкала тревожности и депрессии) — 1,03 (95% ДИ 0,67–1,39; $p<0,001$).

ЛФК и силовые упражнения традиционно занимают важное место в комплексной терапии АС. V. Rouchon и соавт. [116] провели анализ эффективности различных программ физических упражнений при АС, оценив данные 8 РКИ ($n=331$). Реабилитационные подходы включали проведение ЛФК дома, плавание, пилатес и занятия с тренером. Суммарно, применение этих методов позволило достоверно снизить активность и выраженность функциональных нарушений при АС. Так, средняя динамика BASDAI составила -0,90 пункта (95% ДИ от -1,52 до -0,27; $p=0,005$), а BASFI -0,72 пункта (95% ДИ от -1,03 до -0,40; $p<0,00001$).

ЛФК активно применяется и в лечении ФМ. M. Sosa-Reina и соавт. [118] представили метаанализ 14 РКИ ($n=715$), в которых изучалась эффективность аэробных физических упражнений при этом заболевании. На фоне ЛФК у больных ФМ отмечалось достоверное снижение интенсивности болевых ощущений — в среднем на 1,11 пункта по 10-балльной ВАШ (95% ДИ от -1,52 до -0,71; $p<0,001$). Аналогично, было зафиксировано значимое снижение выраженности депрессии и улучшение общего самочувствия.

Польза физических упражнений и силовых тренировок при ОА, РА и АС заключается не только в уменьшении боли, но и в улучшении других показателей здоровья, таких как состояние сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается в недавней работе A. Rausch Osthoff и соавт. [119], которые представили метаанализ 63 РКИ ($n=3909$), посвященных этому вопросу. Согласно проведенным расчетам, ЛФК улучшала состояние кардиоваскулярной системы и мышечную силу у этих пациентов: РСЗ 0,56 (95% ДИ 0,38–0,75) и 0,54 (95% ДИ 0,35–0,72) соответственно.

Эрготерапия

Эрготерапия (трудотерапия) — комплекс методов реабилитации, направленных на восстановление, сохранение и развитие индивидуальных навыков, необходимых для повседневной деятельности, работы, досуга и отдыха людей, которые из-за болезни или травмы потеряли способность ухаживать за собой, работать и заниматься привычными делами [120].

Эффективность эрготерапии доказана для комплексного лечения РА. Так, Кохрановское общество представило метаанализ 6 хорошо организованных исследований,

в которых изучалась терапевтическая ценность данной методики. Было показано, что применение программ эрготерапии в среднем на 20% улучшало функциональное состояние и на 19% снижало суставную боль [121]. Более поздняя работа P. Siegel и соавт. [122], в которой рассматриваются данные 51 исследования, также подтверждает целесообразность применения эрготерапии при РА.

В конце 2018 г. P. Bobos и соавт. [123] представили метаанализ 17 исследований (n=2121), в которых изучалась эффективность комплексных программ восстановления функции кисти при ОА (3 РКИ) и РА (14 РКИ). Важной составляющей лечения была эрготерапия. Было показано, что кратковременный эффект такого лечения не превышал действия обычной терапии (без использования специальных программ для кисти), однако при среднесрочном и длительном сроке наблюдения результат применения комплексных программ реабилитации был выше в отношении снижения боли: РСЗ -0,32 (95% ДИ от -0,53 до -0,11) и -0,27 (95% ДИ от -0,41 до -0,12) и улучшения функции РСЗ -0,49 (95% ДИ от -0,75 до -0,22) и -0,31 (95% ДИ от -0,50 до -0,11).

Важность использования комплексных реабилитационных программ, включающих эрготерапию, при ОА суставов кисти была подтверждена работой В. Aebischer и соавт. [124]. Авторы провели метаанализ 26 РКИ, в которых изучалась эффективность немедикаментозных методов при ОА запястно-пястного сустава большого пальца. Известно,

что поражение этого сустава в большей степени влияет на функцию кисти, чем изменения других суставов этой области. Применение мультимодального лечения при данной патологии обеспечивало значимое уменьшение боли: РСЗ -3,16 (95% ДИ от -5,56 до -0,75; p=0,01).

Эрготерапия широко используется в комплексной терапии ФМ. Так, J. Poole и соавт. [125] обобщили данные 42 исследований, в которых изучалась эффективность эрготерапии при этом заболевании. Было показано, что данный вид реабилитации достоверно влияет на основные проявления ФМ: боль, утомляемость и депрессию.

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS), эрготерапия рассматривается как один из основных пунктов образовательных программ для больных этими заболеваниями [126]. Имеется ряд исследований, показавших эффективность эрготерапии при АС [127–129].

Персонализированное и комбинированное применение физиотерапевтических методов

Методы медицинской реабилитации имеют различные механизмы действия, что оправдывает их комбинированное применение (см. таблицу). Так, программы ЛФК нередко сочетают с использованием таких физиотерапевтических методов, как лазерная терапия [130], магнитотерапия [131], ЧЭНС [132]. Имеются сообщения о целесообразности сочетанного применения разных немедикамен-

Основные методы медицинской реабилитации, используемые в ревматологической практике

Методика	Механизм действия	Доказательная база	Эффективность
Криотерапия	Воздействие холодом: замедление метаболизма клеток, снижение чувствительности болевых рецепторов, интенсивности воспаления	Отдельные РКИ при ОА, НБС и РА	Умеренное кратковременное уменьшение боли
Лазерная терапия	Воздействие низкоинтенсивным монохромным излучением: улучшение микроциркуляции, активация окислительных процессов, снижение активности воспаления, стимуляция репарации	Серия РКИ, метаанализы	Доказана эффективность при ОА и НБС в отношении боли и функции (кратковременный эффект)
Магнитотерапия	Воздействие постоянным или переменным магнитным полем: механизм действия неясен. Предполагается улучшение микроциркуляции, снижение возбудимости ноцицептивных рецепторов, противовоспалительное действие	Серия РКИ, метаанализы	Доказано умеренное уменьшение боли при ОА и НБС
УЗТ	Воздействие высокочастотных звуковых колебаний (от 0,7 до 3,5 мГц): улучшение микроциркуляции, репаративных процессов, снижение активности воспалительной реакции	Серия РКИ, метаанализы	Доказано умеренное уменьшение боли при ОА
НМЭС	Чрескожное электрическое возбуждение мышц, вызывающее их множественные сокращения («пассивная тренировка»): повышение тонуса и силы мышц, разрешение мышечного спазма	Серия РКИ, метаанализы (при ОА)	Доказано умеренное уменьшение боли и улучшение функции при ОА
ЧЭНС	Чрескожное электрическое воздействие на нервы: снижение возбудимости ноцицептивных нейронов, уменьшение боли и мышечного напряжения	Серия РКИ, метаанализ	Доказано умеренное уменьшение боли при ОА, НБС и РА
Акупунктура	Введение тонких игл в особые точки на теле, определенные в медицинских трактатах Древнего Китая	Серия РКИ, метаанализ	Доказано умеренное уменьшение боли и улучшение функции при ОА и НБС
Остеопатия, мануальная терапия	Воздействие рук исполнителя на структуры опорно-двигательного аппарата для устранения «функциональных блоков», «мышечного дисбаланса» и т. д.	Серия РКИ, метаанализ	Доказан умеренный анальгетический эффект при ОА и хронической НБС
Массаж	Механическое надавливание и растирание поверхности тела, воздействие на кожу, клетчатку, мышцы. Улучшает микроциркуляцию и снижает мышечное напряжение	Серия РКИ, метаанализ	Доказан умеренный анальгетический эффект при ОА, РА и хронической НБС
ЛФК	Дозированная физическая нагрузка: повышает тонус и силу мышц, улучшает работу сердца, уменьшает проявления депрессии и тревожность	Серия РКИ, метаанализ	Доказана эффективность при всех РЗ (в отношении боли, функции, снижения кардиоваскулярного риска и др.)
Эрготерапия (трудотерапия)	Комплекс методов реабилитации, направленных на восстановление рабочих навыков для трудовой и повседневной деятельности	Серия РКИ, метаанализ	Доказано уменьшение боли и улучшение функции кисти при РА и ОА; уменьшение боли и утомляемости при ФМ

тозных методик, в частности мануальной терапии и УЗТ [133], лазерной терапии и магнитотерапии [134], ЧЭНС и УЗТ [135], ЧЭНС и криотерапии [136]. При этом выбор того или иного подхода должен носить индивидуализированный характер с учетом показаний и противопоказаний. Это в первую очередь касается различных программ ЛФК, характер которых должен определяться клинической симптоматикой, наличием коморбидной патологии, степенью функциональных нарушений, предполагаемой толерантностью к нагрузкам и др. [137, 138].

Важно отметить, что эффективное применение методов медицинской реабилитации возможно лишь в случаях их рациональной комбинации с медикаментозной терапией. Очевидно, что выраженная боль, которую испытывает пациент при движении, может стать препятствием для использования ЛФК или других физиотерапевтических методов. Решением данной проблемы (в частности, для ОА) может стать одновременное применение медицинской реабилитации и медленнодействующих противовоспалительных препаратов, таких как глюкозамин и хондроитин, оказывающих мягкое противовоспалительное и анальгетическое действие и при этом не вызывающих серьезных НР [139–141].

С сожалением, до настоящего времени не разработана система персонализированного применения немедикаментозных методов при РЗ. Создание этой системы – актуальное направление научного поиска, которое должно объединить работу ревматологов и реабилитологов на пути совершенствования терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний суставов и позвоночника.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
2. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-9 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
3. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017. 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2017: *Statisticheskii sbornik* [Health care in Russia. 2017: Statistical Digest]. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ.)].
4. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
5. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):443-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95. Epub 2017 Jun 15.
6. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019 Jan 31;1-14. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403 [Epub ahead of print].
7. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1251-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585. Epub 2018 Jul 11.
8. Сухарева МЛ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ, Агасаров ЛГ. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564-7 [Sukhareva ML, Dubinina TV, Erdes ShF, Agasarov LG. Problems in the application of principles of evidence-based medicine to the medical rehabilitation of rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):564-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-564-567
9. Fregni F, Imamura M, Chien HF, et al. Challenges and recommendations for placebo controls in randomized trials in physical and rehabilitation medicine: a report of the international placebo symposium working group. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:160-72. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181bc0bbd
10. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:869. doi: 10.1136/bmj.c869
11. Bouzigon R, Grappe F, Ravier G, Dugue B. Whole- and partial-body cryostimulation/cryotherapy: Current technologies and practical applications. *J Therm Biol*. 2016 Oct;61:67-81. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.08.009. Epub 2016 Aug 27.
12. Adie S, Kwan A, Naylor JM, et al. Cryotherapy following total knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD007911. doi: 10.1002/14651858.CD007911.pub2
13. Martimbianco AL, Gomes da Silva BN, de Carvalho AP, et al. Effectiveness and safety of cryotherapy after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. A systematic review of the literature. *Phys Ther Sport*. 2014 Nov;15(4):261-8. doi: 10.1016/j.ptsp.2014.02.008. Epub 2014 Mar 13.
14. Rose C, Edwards KM, Siegler J, et al. Whole-body cryotherapy as a recovery technique after exercise: A review of the literature. *Int J Sports Med*. 2017 Dec;38(14):1049-60. doi: 10.1055/s-0043-114861. Epub 2017 Nov 21.
15. Guillot X, Tordi N, Mourat L, et al. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Feb;10(2):281-94. doi: 10.1586/1744666X.2014.870036. Epub 2013 Dec 18.
16. French SD, Cameron M, Walker BF, et al. Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004750.
17. Dehghan M, Farahbod F. The efficacy of thermotherapy and cryotherapy on pain relief in patients with acute low back pain, a clinical trial study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Sep;8(9):LC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/7404.4818. Epub 2014 Sep 20.
18. Nugraha B, GYnther JT, Rawert H, et al. Effects of whole body cryo-chamber therapy on pain in patients with chronic low back pain: a prospective double blind randomised controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015 Apr;51(2):143-8. Epub 2014 Oct 9.
19. Gienza C, Matczak-Gienza M, Ostrowska B, et al. Effect of cryotherapy on the lumbar spine in elderly men with back pain. *Aging Male*. 2014 Sep;17(3):183-8. doi: 10.3109/13685538.2013.863860. Epub 2013 Dec 5.

20. Straburzynska-Lupa A, Kasprzak MP, Romanowski MW, et al. The effect of whole-body cryotherapy at different temperatures on proinflammatory cytokines, oxidative stress parameters, and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Oct 3;2018:2157496. doi: 10.1155/2018/2157496. eCollection 2018
21. Vitenet M, Tubez F, Marreiro A, et al. Effect of whole body cryotherapy interventions on health-related quality of life in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2018 Feb;36:6-8. doi: 10.1016/j.ctim.2017.10.011. Epub 2017 Nov 6.
22. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, et al. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int*. 2018 Dec;38(12):2243-50. doi: 10.1007/s00296-018-4176-0. Epub 2018 Oct 23.
23. Chrusciak T. Subjective evaluation of the effectiveness of whole-body cryotherapy in patients with osteoarthritis. *Reumatologia*. 2016;54(6):291-5. doi: 10.5114/reum.2016.64904. Epub 2016 Dec 30.
24. Fariivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci*. 2014 Spring;5(2):58-62.
25. Clijisen R, Brunner A, Barbero M, et al. Effects of low-level laser therapy on pain in patients with musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Aug;53(4):603-10. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04432-X. Epub 2017 Jan 30.
26. Brosseau L, Welch V, Wells G, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD002046. doi: 10.1002/14651858.CD002046.pub2
27. Huang Z, Chen J, Ma J, et al. Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1437-44. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.005. Epub 2015 Apr 23.
28. Rayegani SM, Raeissadat SA, Heidari S, Moradi-Joo M. Safety and Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Lasers Med Sci*. 2017 Summer;8(Suppl 1):S12-S19. doi: 10.1517/jlms.2017.s3. Epub 2017 Aug 29.
29. Brosseau L, Robinson V, Wells G, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD002049. doi: 10.1002/14651858.CD002046.pub2
30. Meireles SM, Jones A, Jennings F, et al. Assessment of the effectiveness of low-level laser therapy on the hands of patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):501-9. doi: 10.1007/s10067-009-1347-0. Epub 2010 Jan 16.
31. Ekim A, Armagan O, Tascioglu F, et al. Effect of low level laser therapy in rheumatoid arthritis patients with carpal tunnel syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2007 Jun 16;137(23-24):347-52.
32. Youssefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidari K, et al. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005107. doi: 10.1002/14651858.CD005107.pub4
33. Huang Z, Ma J, Chen J, et al. The effectiveness of low-level laser therapy for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 15;17:360. doi: 10.1186/s13075-015-0882-0
34. Glazov G, Yelland M, Emery J. Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2016 Oct;34(5):328-41. doi: 10.1136/acupmed-2015-011036. Epub 2016 May 20.
35. Ganesan K, Gengadharan AC, Balachandran C, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field – a viable alternative therapy for arthritis. *Indian J Exp Biol*. 2009 Dec;47(12):939-48.
36. Pittler MH. Static magnets for reducing pain. *MMW Fortschr Med*. 2009 Jan 22;151(3-4):33,35.
37. Li S, Yu B, Zhou D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 14;(12):CD003523. doi: 10.1002/14651858.CD003523.pub2
38. Ryang We S, Koog YH, Jeong KI, Wi H. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):815-24. doi: 10.1093/rheumatology/kes063. Epub 2012 Apr 13.
39. Elshawi AM, Hamada HA, Mosaad D, et al. Effect of pulsed electromagnetic field on nonspecific low back pain patients: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018 Aug 21. pii: S1413-3555(18)30026-1. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.08.004
40. Taradaj J, Ozon M, Dymarek R, et al. Impact of selected magnetic fields on the therapeutic effect in patients with lumbar discopathy: A prospective, randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Adv Clin Exp Med*. 2018 May;27(5):649-66. doi: 10.17219/acem/68690
41. Omar AS, Awadalla MA, El-Latif MA. Evaluation of pulsed electromagnetic field therapy in the management of patients with discogenic lumbar radiculopathy. *Int J Rheum Dis*. 2012 Oct;15(5):e101-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01745.x
42. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, et al. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1707-13. Epub 2012 Jun 1.
43. Zwolinska J, Gasior M, Sniezek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54(4):201-6. doi: 10.5114/reum.2016.62475. Epub 2016 Oct 5.
44. Nieminen HJ, Salmi A, Karppinen P, et al. The potential utility of high-intensity ultrasound to treat osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Nov;22(11):1784-99. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.025. Epub 2014 Aug 12.
45. Steuri R, Sattelmayer M, Elsig S, et al. Effectiveness of conservative interventions including exercise, manual therapy and medical management in adults with shoulder impingement: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Br J Sports Med*. 2017 Sep;51(18):1340-7. doi: 10.1136/bjsports-2016-096515. Epub 2017 Jun 19.
46. Weber C, Thai V, Neuheuser K, et al. Efficacy of physical therapy for the treatment of lateral epicondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Aug 25;16:223. doi: 10.1186/s12891-015-0665-4
47. Roerdink RL, Dietvorst M, van der Zwaard B, et al. Complications of extracorporeal shockwave therapy in plantar fasciitis: Systematic review. *Int J Surg*. 2017 Oct;46:133-45. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.08.587. Epub 2017 Sep 7.
48. Zhou XY, Zhang XX, Yu GY, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int*. 2018 Jul 15;2018:7469197. doi: 10.1155/2018/7469197. eCollection 2018.
49. Zhang C, Xie Y, Luo X, et al. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016 Oct;30(10):960-71. Epub 2015 Oct 8.
50. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD003132. doi: 10.1002/14651858.CD003132.pub2
51. Ebadi S, Henschke N, Nakhostin Ansari N, et al. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 14;(3):CD009169. doi: 10.1002/14651858.CD009169.pub2
52. Seco J, Kovacs FM, Urrutia G. The efficacy, safety, effectiveness, and cost-effectiveness of ultrasound and shock wave therapies for low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2011 Oct;21(10):966-77. doi: 10.1016/j.spinee.2011.02.002. Epub 2011 Apr 9.
53. Kiraly M, Varga Z, Szanyo F, et al. Effects of underwater ultrasound therapy on pain, inflammation, hand function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2017 May-Jun;21(3):199-205. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.04.002. Epub 2017 Apr 13.

54. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003787. doi: 10.1002/14651858.CD003787
55. Giggins O, Fullen B, Coughlan G. Neuromuscular electrical stimulation in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2012 Oct;26(10):867-81. doi: 10.1177/0269215511431902. Epub 2012 Feb 9.
56. De Oliveira Melo M, Aragao FA, Vaz MA. Neuromuscular electrical stimulation for muscle strengthening in elderly with knee osteoarthritis — a systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2013 Feb;19(1):27-31. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.09.002. Epub 2012 Oct 18.
57. Monaghan B, Caulfield B, O'Mathuna DP. Surface neuromuscular electrical stimulation for quadriceps strengthening pre and post total knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007177. doi: 10.1002/14651858.CD007177.pub2
58. Piva SR, Khoja SS, Toledo FGS, et al. Neuromuscular electrical stimulation compared to volitional exercise for improving muscle function in rheumatoid arthritis: A randomized pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Mar;71(3):352-61. doi: 10.1002/acr.23602. Epub 2019 Feb 12.
59. DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Dec;10(6):492-9. doi: 10.1007/s11926-008-0080-z
60. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD002823. doi: 10.1002/14651858.CD002823.pub2
61. Chen LX, Zhou ZR, Li YL, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with knee osteoarthritis: evidence from randomized-controlled trials. *Clin J Pain.* 2016 Feb;32(2):146-54. doi: 10.1097/AJP.0000000000000233
62. Shimoura K, Iijima H, Suzuki Y, Aoyama T. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain and physical performance in individuals with preradiographic knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019 Feb;100(2):300-6.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2018.08.189. Epub 2018 Oct 11.
63. Johnson MI, Claydon LS, Herbison GP, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 9;10:CD012172. doi: 10.1002/14651858.CD012172.pub2
64. Binny J, Joshua Wong NL, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for acute low back pain: systematic review. *Scand J Pain.* 2019 Apr 24;19(2):225-33. doi: 10.1515/sjpain-2018-0124
65. Jauregui JJ, Cherian JJ, Gwam CU, et al. A meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain. *Surg Technol Int.* 2016 Apr;28:296-302.
66. Resende L, Merriwether E, Rampazo EP, et al. Meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation for relief of spinal pain. *Eur J Pain.* 2018 Apr;22(4):663-78. doi: 10.1002/ejp.1168. Epub 2017 Dec 27.
67. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD003008. doi: 10.1002/14651858.CD003008.pub3
68. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD004377. doi: 10.1002/14651858.CD004377
69. Vanderploeg K, Yi X. Acupuncture in modern society. *J Acupunct Meridian Stud.* 2009 Mar;2(1):26-33. doi: 10.1016/S2005-2901(09)60012-1. Epub 2009 Apr 7.
70. Tsai MY, Chen SY, Lin CC. Theoretical basis, application, reliability, and sample size estimates of a Meridian Energy Analysis Device for Traditional Chinese Medicine Research. *Clinics (Sao Paulo).* 2017 Apr;72(4):254-7. doi: 10.6061/clinics/2017(04)10
71. Игнатов ЮД, Качан АТ, Васильев ЮН. Акупунктурная анальгезия. Экспериментально-клинические аспекты. Ленинград: Медицина; 1990. 256 с. [Ignatov YuD, Kachan AT, Vasil'ev YuN. *Akupunktturnaya analgeziya. Eksperimental'no-klinicheskie aspekty* [Acupuncture analgesia. Experimental clinical aspects]. Leningrad: Meditsina; 1990. 256 p. (In Russ.)].
72. Панчин А. Акупунктура: лечит или калечит? Популярная механика (22 июля 2016). Доступно по ссылке: <https://www.popmech.ru/science/56978-akupunktura-lechit-ili-kalechit/> [Panchin A. *Akupunktura: lechit ili kalechit?* [Acupuncture: heals or cripples?]. Populyarnaya Mekhanika (July 22, 2016). Available from: <https://www.popmech.ru/science/56978-akupunktura-lechit-ili-kalechit/> (In Russ.)].
73. Colquhoun D, Novella SP. Acupuncture is theatrical placebo. *Anesth Analg.* 2013 Jun;116(6):1360-3. doi: 10.1213/ANE.0b013e31828f2d5e
74. Vase L, Baram S, Takakura N, et al. Can acupuncture treatment be double-blinded? An evaluation of double-blind acupuncture treatment of postoperative pain. *PLoS One.* 2015 Mar 6;10(3):e0119612. doi: 10.1371/journal.pone.0119612. eCollection 2015.
75. Li S, Xie P, Liang Z, et al. Efficacy comparison of five different acupuncture methods on pain, stiffness, and function in osteoarthritis of the knee: A network meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Nov 1;2018:1638904. doi: 10.1155/2018/1638904. eCollection 2018.
76. Manheimer E, Cheng K, Linde K, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD001977. doi: 10.1002/14651858.CD001977.pub2
77. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, et al. Acupuncture for hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 5;5:CD013010. doi: 10.1002/14651858.CD013010
78. Lee JH, Choi TY, Lee MS, et al. Acupuncture for acute low back pain: a systematic review. *Clin J Pain.* 2013 Feb;29(2):172-85. doi: 10.1097/AJP.0b013e31824909f9
79. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for non-specific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Nov 15;38(24):2124-38. doi: 10.1097/01.brs.0000435025.65564.b7
80. Wang C, de Pablo P, Chen X, et al. Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1249-56. doi: 10.1002/art.24009
81. Seca S, Miranda D, Cardoso D, et al. Effectiveness of acupuncture on pain, physical function and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of quantitative evidence. *Chin J Integr Med.* 2018 Dec 19. doi: 10.1007/s11655-018-2914-x [Epub ahead of print].
82. Lv ZT, Zhou X, Chen AM. Acupuncture therapy versus disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of ankylosing spondylitis — a meta-analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):395-402. doi: 10.1159/000442733. Epub 2015 Dec 15.
83. Eghbal K, Ghaffarpasand F. An acute cervical subdural hematoma as the complication of acupuncture: Case report and literature review. *World Neurosurg.* 2016 Nov;95:616.e11-616.e13. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.090. Epub 2016 Aug 31.
84. Domenicucci M, Marruzzo D, Pesce A, et al. Acute spinal epidural hematoma after acupuncture: personal case and literature review. *World Neurosurg.* 2017 Jun;102:695.e11-695.e14. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.125. Epub 2017 Apr 2.
85. Larsson AS, Jorgensen IM. Acupuncture-induced bilateral pneumothorax in a 16-year-old boy. *Ugeskr Laeger.* 2018 Feb 26;180(9). pii: V10170804
86. Kim JS, Kim KH, Kim WW. 17 cases of acupuncture related pneumothorax and factors influencing pneumothorax. *Acupunct Electrother Res.* 2016;41(2):95-105. doi: 10.3727/036012916X14666839504596
87. Ullah W, Ahmad A, Mukhtar M, et al. Acupuncture-related cardiac complications: A systematic review. *J Invasive Cardiol.* 2019 Apr;31(4):E69-E72.

88. Priola SM, Moghaddamjou A, Ku JC, et al. Acupuncture-induced cranial epidural abscess: case report and review of the literature. *World Neurosurg.* 2019 Feb 8. pii: S1878-8750(19)30300-6. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.189 [Epub ahead of print].
89. Callan AK, Bauer JM, Martus JE. Deep spine infection after acupuncture in the setting of spinal instrumentation. *Spine Deform.* 2016 Mar;4(2):156-61. doi: 10.1016/j.jspd.2015.09.045. Epub 2016 Feb 2.
90. Godhanian V. Lumbar spine osteomyelitis and epidural abscess formation secondary to acupuncture. *J Surg Case Rep.* 2016 Mar 13;2016(3). pii: rjw035. doi: 10.1093/jscr/rjw035
91. Иваничев ГА, Левит К. Техническая идентичность и терминологическая некорректность в мануальной (манипулятивной) медицине. Мануальная терапия. 2010;1(37):3-9 [Ivanichev GA, Levit K. Technical identity and terminological incorrectness in manual (manipulative) medicine. *Manual'naya Terapiya.* 2010;1(37):3-9 (In Russ.)].
92. Jonas C. Musculoskeletal therapies: osteopathic manipulative treatment. *FP Essent.* 2018 Jul;470:11-5.
93. Bialosky JE, Bishop MD, Penza CW. Placebo mechanisms of manual therapy: A sheep in wolf's clothing? *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017 May;47(5):301-4. doi: 10.2519/jospt.2017.0604
94. Xu Q, Chen B, Wang Y, et al. The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2017 May;20(4):229-43.
95. Anwer S, Alghadir A, Zafar H, Brismee JM. Effects of orthopaedic manual therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy.* 2018 Sep;104(3):264-76. doi: 10.1016/j.physio.2018.05.003. Epub 2018 Jun 2.
96. Paige NM, Miak-Lye IM, Booth MS, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017 Apr 11;317(14):1451-60. doi: 10.1001/jama.2017.3086
97. Coulter ID, Crawford C, Hurwitz EL, et al. Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2018 May;18(5):866-879. doi: 10.1016/j.spinee.2018.01.013. Epub 2018 Jan 31.
98. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;(9):CD008880. doi: 10.1002/14651858.CD008880.pub2
99. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Jun;36(13):E825-46. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182197fe1
100. Field T. Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract.* 2016 Aug;24:19-31. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.04.005. Epub 2016 Apr 23.
101. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 1;(9):CD001929. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3
102. Nelson NL, Churilla JR. Massage therapy for pain and function in patients with arthritis: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Sep;96(9):665-72. doi: 10.1097/PHM.0000000000000712
103. Bervoets DC, Luijsterburg PA, Alessie JJ, et al. Massage therapy has short-term benefits for people with common musculoskeletal disorders compared to no treatment: a systematic review. *J Physiother.* 2015 Jul;61(3):106-16. doi: 10.1016/j.jphys.2015.05.018. Epub 2015 Jun 17.
104. Smith EL, Banerjee SB, Bono JV. Supracondylar femur fracture after knee manipulation: a report of 3 cases. *Orthopedics.* 2009 Jan;32(1):18. doi: 10.3928/01477447-20090101-22
105. Guo Z, Chen W, Su Y, et al. Isolated unilateral vertebral pedicle fracture caused by a back massage in an elderly patient: a case report and literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 Nov;23(Suppl 2):S149-53. doi: 10.1007/s00590-012-1031-y. Epub 2012 Jun 29.
106. Dvorak J, Loustalot D, Baumgartner H, Antinnes JA. Frequency of complications of manipulation of the spine. A survey among the members of the Swiss Medical Society of Manual Medicine. *Eur Spine J.* 1993 Oct;2(3):136-9.
107. Degenhardt BF, Johnson JC, Brooks WJ, Norman L. Characterizing adverse events reported immediately after osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2018 Mar 1;118(3):141-9. doi: 10.7556/jaoa.2018.033
108. Kranenburg HA, Lakke SE, Schmitt MA, van der Schans CP. Adverse events following cervical manipulative therapy: consensus on classification among Dutch medical specialists, manual therapists, and patients. *J Man Manip Ther.* 2017 Dec;25(5):279-87. doi: 10.1080/10669817.2017.1332556. Epub 2017 May 31.
109. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187-91 [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):187-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191
110. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, et al. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev.* 2018 Jan;17(1):53-72. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.010. Epub 2017 Nov 3.
111. Wellsandt E, Golightly Y. Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Mar;30(2):151-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000478
112. Hurley M, Dickson K, Hallett R, et al. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 17;4:CD010842. doi: 10.1002/14651858.CD010842.pub2
113. Goh SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Relative efficacy of different exercises for pain, function, performance and quality of life in knee and hip osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis. *Sports Med.* 2019 Mar 4. doi: 10.1007/s40279-019-01082-0 [Epub ahead of print].
114. Tanaka R, Ozawa J, Kito N, Moriyama H. Efficacy of strengthening or aerobic exercise on pain relief in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2013 Dec;27(12):1059-71. doi: 10.1177/0269215513488898. Epub 2013 Jul 4.
115. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 23;3:CD005523. doi: 10.1002/14651858.CD005523.pub3
116. Meng XG, Yue SW. Efficacy of aerobic exercise for treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 May;94(5):358-65. doi: 10.1097/PHM.0000000000000188
117. Pecourneau V, Degboe Y, Barnette T, et al. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Feb;99(2):383-9.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.07.015. Epub 2017 Aug 30.
118. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, et al. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2356346. doi: 10.1155/2017/2356346. Epub 2017 Sep 20.
119. Rausch Osthoff AK, Juhl CB, Knittle K, et al. Effects of exercise and physical activity promotion: meta-analysis informing the 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and hip/knee osteoarthritis. *RMD Open.* 2018 Dec 4;4(2):e000713. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000713. eCollection 2018.
120. Дубинина ТВ, Сухарева МЛ, Эрдес ШФ. Эрготерапия в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):85-90 [Dubinina TV, Sukhareva ML, Erdes ShF. Ergotherapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):85-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-85-90

121. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, et al. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003114. doi: 10.1002/14651858.CD003114.pub2
122. Siegel P, Tencza M, Apodaca B, Poole JL. Effectiveness of occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Am J Occup Ther*. 2017 Jan/Feb;71(1):7101180050p1-7101180050p11. doi: 10.5014/ajot.2017.023176
123. Bobos P, Nazari G, Szekeres M, et al. The effectiveness of joint-protection programs on pain, hand function, and grip strength levels in patients with hand arthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Hand Ther*. 2018 Dec 23. pii: S0894-1130(18)30164-9. doi: 10.1016/j.jht.2018.09.012 [Epub ahead of print].
124. Aebischer B, Elsig S, Taeymans J. Effectiveness of physical and occupational therapy on pain, function and quality of life in patients with trapeziometacarpal osteoarthritis – A systematic review and meta-analysis. *Hand Ther*. 2016 Mar;21(1):5-15. Epub 2015 Nov 4. doi: 10.1177/1758998315614037
125. Poole JL, Siegel P. Effectiveness of occupational therapy interventions for adults with fibromyalgia: A systematic review. *Am J Occup Ther*. 2017 Jan/Feb;71(1):7101180040p1-7101180040p10. doi: 10.5014/ajot.2017.023192
126. Hammond A. What is the role of the occupational therapist? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(4):491-505. doi: 10.1016/j.berh.2004.04.001
127. Spadaro A, de Luca T, Massimiani MP, et al. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine*. 2008 Jan;75(1):29-33. Epub 2007 Sep 24. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.006
128. Kjeker I, Dagfinrud H, Uhlig T, et al. Reliability of the Canadian Occupational Performance Measure in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1503-9.
129. Skoumal M, Haberhauer G, Strehblow C. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Wien Med Wochenschr*. 2010 May;160(9-10):215-9. doi: 10.1007/s10354-010-0794-1
130. Alfredo PP, Bjordal JM, Junior WS, et al. Long-term results of a randomized, controlled, double-blind study of low-level laser therapy before exercises in knee osteoarthritis: laser and exercises in knee osteoarthritis. *Clin Rehabil*. 2018 Feb;32(2):173-8. doi: 10.1177/0269215517723162. Epub 2017 Aug 4.
131. Djavid GE, Mehrdad R, Ghasemi M, et al. In chronic low back pain, low level laser therapy combined with exercise is more beneficial than exercise alone in the long term: a randomised trial. *Aust J Physiother*. 2007;53(3):155-60. doi: 10.1016/S0004-9514(07)70022-3
132. Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. Treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2015 Jun 27;29:223. eCollection 2015.
133. Licciardone JC, Minotti DE, Gatchel RJ, et al. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2013 Mar-Apr;11(2):122-9. doi: 10.1370/afm.1468
134. Zdrodowska B, Leszczynska-Filus M, Leszczynski R, Blaszczyk J. Comparison of the effect of laser and magnetic therapy for pain level and the range of motion of the spine of people with osteoarthritis lower back. *Pol Merkur Lekarski*. 2015 Jan;38(223):26-31.
135. Boonhong J, Suntornpiyapan P, Piriyaarukul A. Ultrasound combined transcutaneous electrical nerve stimulation (UltraTENS) versus phonophoresis of piroxicam (PhP) in symptomatic knee osteoarthritis: A randomized double-blind, controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(3):507-13. doi: 10.3233/BMR-150492
136. Maeda T, Yoshida H, Sasaki T, Oda A. Does transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) simultaneously combined with local heat and cold applications enhance pain relief compared with TENS alone in patients with knee osteoarthritis? *J Phys Ther Sci*. 2017 Oct;29(10):1860-4. doi: 10.1589/jpts.29.1860. Epub 2017 Oct 21.
137. Hurley DA, Murphy LC, Hayes D, et al. Using intervention mapping to develop a theory-driven, group-based complex intervention to support self-management of osteoarthritis and low back pain (SOLAS). *Implement Sci*. 2016 Apr 26;11:56. doi: 10.1186/s13012-016-0418-2
138. Toomey E, Currie-Murphy L, Matthews J, Hurley DA. The effectiveness of physiotherapist-delivered group education and exercise interventions to promote self-management for people with osteoarthritis and chronic low back pain: a rapid review part I. *Man Ther*. 2015 Apr;20(2):265-86. doi: 10.1016/j.math.2014.10.013. Epub 2014 Nov 1.
139. Sterzi S, Giordani L, Morrone M, et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;52(3):321-30. Epub 2016 Mar 3.
140. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011 Jun 20;8(1):8. doi: 10.1186/1550-2783-8-8
141. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, et al. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Nov;15(11):1256-66. doi: 10.1016/j.joca.2007.04.016. Epub 2007 Jun 11.

Успешное эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Бекетова Т.В., Нарышкин Е.А., Арсеньев Е.В., Макаров М.А.

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

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

Контакты:

Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:

Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 18.08.19

В ретроспективное исследование вошли 8 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) и поражением тазобедренных суставов (ТБС) с показаниями для выполнения тотального эндопротезирования (ЭП); всего было прооперировано 11 ТБС. Медиана возраста пациентов к моменту первого ЭП составила 54 [31; 76] года. Продолжительность наблюдения после ЭП варьировала от 0,5 до 12,5 года (медиана – 3 года). Гранулематоз с полиангиитом Вегенера был диагностирован у 5 пациентов, микроскопический полиангиит – у двух, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс – в одном случае. В дебюте АНЦА-СВ медиана индекса активности BVAS составляла 12 [6; 26] баллов, у 4 пациентов индекс прогноза FFS насчитывал 1 балл (предполагаемая 5-летняя летальность 21%). У 6 пациентов ремиссия АНЦА-СВ была индуцирована анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ). В общей сложности выполнено 10 тотальных ЭП по поводу асептического некроза головки ТБС и еще одно ЭП в связи с переломом шейки бедренной кости. На момент ЭП в 7 случаях наблюдалась полная ремиссия АНЦА-СВ (BVAS=0), у одного пациента – неполная ремиссия (BVAS=3). Все компоненты эндопротезов были стабильны, без признаков остеолита. Во всех случаях в результате ЭП отмечен хороший эффект с увеличением функциональной активности ТБС и уменьшением болевого синдрома (по данным опросника Харриса в среднем с 54 баллов перед ЭП до 87 баллов через 6 мес после операции). Ни у одного из пациентов не отмечено рецидива АНЦА-СВ или развития постоперационных осложнений (за исключением необходимости гемотрансфузии).

Собственный опыт свидетельствует о потенциально высокой эффективности и относительной безопасности тотального ЭП ТБС у больных АНЦА-СВ, в том числе в случаях тяжелого течения заболевания с неблагоприятными факторами прогноза. Для снижения риска послеоперационных осложнений (прежде всего тромбозов, инфекций, поздней отсроченной нейтропении, индуцированной РТМ) тотальное ЭП следует проводить в период ремиссии АНЦА-СВ в условиях контроля коморбидных состояний и тесного сотрудничества ревматологов и хирургов-ортопедов. В последующие рекомендации по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями при плановом тотальном ЭП ТБС следует включать пациентов с АНЦА-СВ.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренных суставов; асептический некроз; ритуксимаб; системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; гранулематоз с полиангиитом Вегенера; микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс. **Для ссылки:** Бекетова ТВ, Нарышкин ЕА, Арсеньев ЕВ, Макаров МА. Успешное эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):597–603.

SUCCESSFUL TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS Beketova T.V., Naryshkin E.A., Arsenyev E.V., Makarov M.A.

The retrospective study enrolled 8 patients with ANCA-associated systemic vasculitis (AASV) and hip joint (HJ) injury with indications for total hip arthroplasty (HA); a total of 11 HJs were operated on. The patients' median age at the time of the first HA was 54 [31; 76] years. The median duration of follow-up after HA was 3 [0.5 to 12.5] years. Wegener's granulomatosis was diagnosed in 5 patients; microscopic polyangiitis in 2 patients, and eosinophilic granulomatosis polyangiitis (or Churg-Strauss syndrome) in one case. At the onset of AASV, the median Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) was 12 [6; 26]; four patients had a 5-year mortality rate of 21% (Five-Factor Score (FFS) = 1). AASV remission was induced by anti-B cell therapy with rituximab (RTM) in 6 patients. A total of 10 total HAs were performed for aseptic necrosis of the femoral head and another HA was carried out for a femoral neck fracture. At the time of HA, complete remission (BVAS = 0) was observed in 7 cases of AASV; incomplete remission (BVAS = 3) was seen in one patient. All endoprosthesis components were stable; there were no signs of osteolysis. In all cases, HA was successful in increasing HJ functional activity and in reducing pain (the Harris hip score averaged 54 before HA and 87 at 6 months after surgery). None of the patients had AASV recurrence or developed postoperative complications (except for the need for blood transfusion).

The authors' own experience suggests that total HA is a potentially highly effective and relatively safe treatment in patients with AASV, including those with severe AASV and unfavorable prognostic factors. To reduce the risk of postoperative complications (primarily thromboembolism, infections, and RTM-induced late-onset neutropenia), total HA should be performed in the period of AASV remission under the control of comorbid conditions and in the close cooperation of rheumatologists and orthopedic surgeons. The following recommendations for the management of patients with rheumatic diseases should include patients with AASV for elective total HA.

Keywords: total hip arthroplasty; aseptic necrosis; rituximab; antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis; Wegener's granulomatosis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis polyangiitis (or Churg-Strauss syndrome)

For reference: Beketova TV, Naryshkin EA, Arsenyev EV, Makarov MA. Successful total hip arthroplasty in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):597–603 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-597-603

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), включающую гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа—Стросс (ЭГПА). Этим заболеваниям свойственно полиорганное поражение с высокой воспалительной активностью и фатальным прогнозом при отсутствии своевременного адекватного лечения. Высокий риск прогрессирования с необратимым поражением органов и склонность АНЦА-СВ к рецидивам диктуют необходимость агрессивной иммуносупрессии и длительной поддерживающей терапии с использованием глюкокортикоидов (ГК) [1]. Известно, что длительный прием ГК является одним из основных факторов риска развития стероидного остеопороза и остеонекрозов, в частности асептического некроза головки бедренной кости. Кроме того, при АНЦА-СВ развитию асептического некроза может способствовать васкулит сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости, и гиперкоагуляция.

В лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости основное место занимает тотальное эндопротезирование (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС). В доступной литературе публикации, посвященные ЭП суставов у больных АНЦА-СВ, отсутствуют, при других системных ИВРЗ они немногочисленны. Предложенные в 2017 г. Американской коллегией ревматологов (American college of Rheumatology, ACR) и Американской ассоциацией хирургов (American Association of Hip and Knee Surgeons, AANKS) рекомендации по периоперационному ведению и антиревматической терапии при плановом ЭП тазобедренного или коленного сустава у больных ревматическими заболеваниями [2] касаются больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, ювенильным идиопатическим артритом и системной красной волчанкой (СКВ), но не включают АНЦА-СВ и другие системные васкулиты. Данные рекомендации в основном имеют умеренный или низкий уровень доказательности, поскольку преимущественно основаны на результатах ретроспективных клинических исследований. Кроме того, на сегодняшний день не достигнуто полное взаимопонимание ревматологов и хирургов-ортопедов в отношении оптимальной поддерживающей терапии основного заболевания в периоперационном периоде при выполнении ЭП.

В 2014 г. В.П. Павловым и соавт. был опубликован уникальный опыт тотального ЭП у 1069 больных ревматическими заболеваниями с поражением ТБС, накопленный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [3], при этом группа системных ИВРЗ включала 79 пациентов с СКВ, 11 — с системной склеродермией, двоих — с дерматомиозитом, двоих — с ревматической полимиалгией, одного — с болезнью Бехчета. Настоящее исследование представляет результаты ЭП ТБС у 8 больных АНЦА-СВ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование вошли 8 пациентов с АНЦА-СВ и поражением ТБС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым было показано выполнение тотального ЭП. ГПА был диагностирован у 5 пациентов, МПА — у двух, ЭГПА — в одном случае. Медиана

возраста пациентов к моменту первого ЭП составила 54 [31; 76] года, соотношение числа мужчин и женщин 2:6. Продолжительность наблюдения после ЭП варьировала от 1,5 до 12,5 года (медиана — 3 года).

Активность АНЦА-СВ оценивали с использованием Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [4]. С учетом рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [1] ремиссии соответствовал BVAS=0 на фоне приема преднизолона в дозе $\leq 7,5$ мг/сут. Для оценки риска летального исхода в дебюте заболевания учитывали факторы 5-летней летальности (Five-Factor Score, FFS), которые включают возраст старше 65 лет, креатинин выше 150 ммоль/л, поражение желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит), кардиомиопатию и отсутствие ЛОР-патологии [5]. При отсутствии признаков FFS прогнозируемая 5-летняя летальность составляет 9%, при наличии одного фактора — 21%, двух и более — 40%. Тяжесть необратимого повреждения органов оценивали при помощи индекса повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index, VDI) [6].

Для оценки функции ТБС использовали опросник Харриса (Harris Hip Score, HHS), разработанный для стандартизированной оценки дисфункции у пациентов после ЭП ТБС, в котором рассматриваются 4 компонента: боль (1 пункт, 0–44 балла), функциональная активность (7 пунктов, 0–47 баллов), деформация (1 пункт, 0–4 балла) и объем движений (2 пункта, 0–5 баллов). Опросник Харриса заполняется пациентом и врачом, при этом чем выше суммарный балл HHS, тем лучше результат. Максимальный возможный балл — 100, значения ниже 70 рассматриваются как неудовлетворительный результат, 70–80 — удовлетворительный, 80–90 — хороший и 90–100 — отличный [7].

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице. У 8 пациентов в общей сложности было выполнено 10 тотальных ЭП по поводу асептического некроза головки бедра ТБС и еще одно ЭП в связи с переломом шейки бедренной кости у больной МПА с ОП, осложненным компрессионным переломом позвоночника, и варикозной болезнью нижних конечностей (пациент 1, рис. 1). У трех пациентов с двумя оперированными ТБС (пациенты 3, 6, 7) интервалы между хирургическими вмешательствами варьировали от 4 до 10 мес. У всех больных с асептическим некрозом ТБС отмечались интенсивный болевой синдром механического ритма, ограничение движений в суставе, снижение опороспособности конечности и возможности самообслуживания.

В большинстве случаев АНЦА-СВ характеризовался тяжелым течением, в дебюте заболевания медиана индекса активности BVAS составляла 12 [6; 26] баллов, у 4 из 8 пациентов индекс прогноза FFS составлял 1 балл (предполагаемая 5-летняя летальность — 21%), в 5 случаях помимо поражения ТБС присутствовали другие необратимые повреждения органов (VDI 2 или 3). У 7 пациентов при исследовании минеральной плотности кости был диагностирован ОП. В одном случае МПА (пациент 4) заболевание сопровождалось развитием БПГН, потребовавшего проведения непродолжительного курса гемодиализа.

Характеристика больных АНЦА-СВ с тотальным ЭП ТБС

№ пп	Пол, возраст, ИМТ	Диагноз, эпитопная специфичность АНЦА	Локализация изменений, связанных с АНЦА-СВ	Показание для ЭП ТБС, год операции	1 – BVAS max, 2 – BVAS во время ЭП, баллы	FFS в дебюте АНЦА-СВ, VDI во время ЭП, баллы	Коморбидность в течение года до ЭП (сопутствующие и перенесенные заболевания)	Лечение: 1 – до ЭП, 2 – во время ЭП, 3 – после ЭП	Максимальная доза ГК, длительность лечения ГК до ЭП
1	Ж., 72 года, 24,5 кг/м ²	МПА МПО	ВДП, Л, К, ПНС, ЦНС	Перелом шейки бедренной кости, 2007 г. – ЭП правого ТБС	1 – 17, 2 – 0	FFS – 1, VDI – 2	ОП (МПК – 3,2) с компрессионным переломом позвоночника, АГ, гипотиреоз, мочевиная инфекция, варикозная болезнь нижних конечностей	1 – ГК, ЦФ, 2 – ГК 35 мг/сут, 3 – ГК, РТМ	60 мг/сут, 6 мес
2	М., 31 год, 20,8 кг/м ²	ГПА, ПРЗ	Л, ВДП, П	Асептический некроз 2014 г. – ЭП левого ТБС	1 – 6, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 3	ОП, катаракта, язвенная болезнь желудка, единственная почка (нефрэктомия в 2012 г.), состояние после окклюзионного тромбоза вен левой нижней конечности	1 – ГК, ЦФ, РТМ, 2 – ГК 2,5 мг/сут, дабигатран, 3 – ГК, АЗА, РТМ	40 мг/сут, 5 лет
3	Ж., 35 лет, 30 кг/м ²	ЭГПА АНЦА-негативный	ВДП, Л, С, А, ПНС	Двусторонний асептический некроз 2014 г. – ЭП правого ТБС, 2015 г. – ЭП левого ТБС	1 – 16, 2 – 0	FFS – 1, VDI – 2	Двусторчатый аортальный клапан, варикозная болезнь нижних конечностей	1 – ГК, ЦФ, АЗА, иматиниб, 2 – ЭП1: ГК 7,5 мг/сут, ЭП2: ГК 5 мг/сут, 3 – ГК, РТМ	60 мг/сут, 6 лет
4	Ж., 54 года, 22,8 кг/м ²	МПА, ПРЗ	БПГН, ВДП, Л, А	Асептический некроз, 2016 г. – ЭП правого ТБС	1 – 26, 2 – 0	FFS – 1, VDI – 2	ОП, дискинезия желчных путей	1 – ГК, ЦФ, ММФ, РТМ, 2 – нет, 3 – РТМ	60 мг/сут, 9 лет
5	Ж., 76 лет, 30,1 кг/м ²	ГПА, ПРЗ	ВДП, ОС, Г, Л	Асептический некроз 2016 г. – ЭП левого ТБС	1 – 6, 2 – 3	FFS – 1, VDI – 2	ОП, HBV-инфекция	1 – ГК, РТМ, ЦФ, АЗА, 2 – ГК 5 мг/сут, 3 – ГК, противовирусная терапия, РТМ	60 мг/сут, 3 года
6	М., 69 лет, 27,8 кг/м ²	ГПА, ПРЗ	ВДП, П	Двусторонний асептический некроз 2017 г. – ЭП правого ТБС, 2018 г. – ЭП левого ТБС	1 – 12, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 2	ОП, герпес	1 – ГК, ЦФ, АЗА, 2 – ГК 7,5 мг/сут, 3 – ГК, РТМ, ММФ	60 мг/сут, 5 лет
7	Ж., 46 лет, 23,9 кг/м ²	ГПА, АНЦА-негативный	ВДП, Л, А	Двусторонний асептический некроз, 2018 г. – ЭП правого ТБС, 2018 г. – ЭП левого ТБС	1 – 7, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 2	Генетическая тромбофилия, состояние после ТЭЛА, множественных тромбозов, недостаточность клапана легочной артерии	1 – ГК, РТМ, 2 – дабигатран, 3 – РТМ	70 мг/сут, 4 года
8	Ж., 45 лет, 32,6 кг/м ²	ГПА, ПРЗ	Л, П	Асептический некроз, 2019 г. – ЭП	1 – 12, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 2	ОП	1 – ГК, ЦФ, 2 – РТМ, АЗА, 3 – АЗА	90 мг/сут, 2 года

Примечание. ВДП – верхние дыхательные пути, Л – легкие, П – почки, ОС – орган слуха, Г – глаза, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, С – сердце, АГ – артериальная гипертензия, А – артрит/артралгии, К – кожа, ПНС – периферическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система, ОП – остеопороз, HBV – вирус гепатита В, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, FFS – индекс прогноза, BVAS – индекс активности, VDI – индекс повреждения, ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфан, АЗА – азатиоприн, ММФ – микрофенолата мофетил, РТМ – ритуксимаб, М. – мужчина, Ж. – женщина, МПО – миелопероксидаза, ПРЗ – протеиназа-3, МПК – минеральная плотность кости.

лиза. У больного с ГПА (рис. 2, пациент 2) в связи с гранулематозным поражением левой почки и мочеточника со стриктурой и развитием гидронефроза была выполнена нефрэктомия, в дальнейшем течение заболевания ос-

ложилось окклюзионным тромбозом вен левой нижней конечности. Еще у одной пациентки с ГПА (пациент 7) были выявлены маркеры генетической тромбофилии (мутации в генах метилен-тетрагидрофолатредуктазы, инги-



Рис. 1. Рентгенограмма правого ТБС после ЭП по поводу перелома шейки бедренной кости у больной МПА с ОП, осложненным компрессионным переломом тел позвонков, и варикозной болезнью нижних конечностей (пациент 1)

битора активатора плазминогена 1, гена VII фактора эпексидоредуктазы, витамина К), присутствовала варикозная болезнь нижних конечностей, развились тромбоэмболия легочной артерии и множественные тромбозы в бассейне правой бедренной вены (задних большеберцовых, малоберцовых вен, ствола подколенной вены). У пациентки с ЭГПА (рис. 3, пациент 3) заболевание рецидивировало с тяжелым поражением сердца, присутствовало ожирение 1-й степени и варикозная болезнь нижних конечностей. Избыточная масса тела (ИМТ 27,8–30,1 кг/м²) отмечена еще у двух больных. В одном случае ГПА (пациент 5) была выявлена инфекция вирусом гепатита В, что значительно ограничивало возможности лечения основного заболевания, в послеоперационном периоде была присоединена противовирусная терапия.

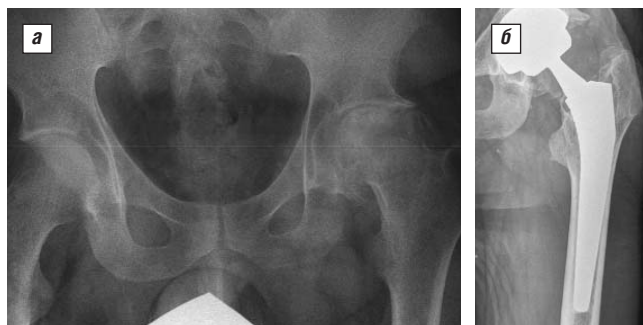


Рис. 2. Рентгенограммы левого ТБС до (а) и после (б) ЭП у пациента с ГПА, ОП и асептическим некрозом головки левой бедренной кости (указан стрелкой), перенесшего левостороннюю нефрэктомия и окклюзионные тромбозы вен левой нижней конечности (пациент 2)

У 6 больных ремиссия была индуцирована анти-В-клеточной терапией РТМ, у 5 из них — с предшествующим назначением ЦФ. У одной пациентки с ЭГПА индукционная терапия наряду с высокими дозами ГК включала ЦФ и иматиниб, РТМ был присоединен после ЭП, как и в одном случае МПА. Медиана длительности лечения ГК до первого ЭП составляла 4,5 [0,5; 9] года, максимальная суточная доза внутрь в пересчете на преднизолон — 60 [40; 90] мг.

На момент ЭП в 7 случаях наблюдалась полная ремиссия АНЦА-CB (BVAS=0), у одного пациента — неполная ремиссия (BVAS=3). У 7 больных отмечались нормальные значения сывороточного креатинина, в одном случае ГПА (пациент 6) при выполнении первого ЭП уровень креатинина был в пределах нормы, перед повторным ЭП повышен до 121 мкмоль/л, в течение последующих месяцев не превышал 118 мкмоль/л. Перед ЭП во всех случаях цитостатики были отменены, у двух пациентов прекращено лечение ГК. У пациентов с асептическими некрозами суточная доза преднизолона варьировала от 2,5 до 7,5 мг, больная с переломом бедренной кости была оперирована на фоне приема 35 мг преднизолона. Двое пациентов получали антикоагулянтную терапию (дабигатран).

Все операции выполнялись под спинально-эпидуральной анестезией. Осложнения, связанные с анестезиологическими манипуляциями, отсутствовали. В ходе ЭП ТБС использовали антеролатеральный доступ по К. Хардингу, вмешательство сопровождали тщательным гемостазом с использованием коагулятора, ни у одного из пациентов не отмечалось повышенной кровоточивости или увеличенной кровопотери через дренаж. В некоторых случаях в раннем послеоперационном периоде проводили переливание компонентов крови. У пациентов с асептическим некрозом ТБС и протрузией вертлужной впадины истонченное, пролабирующее дно вертлужной впадины заполнялось фрагментами собственной костной ткани из удаленной головки бедренной кости. В одном случае сомнительной стабильности вертлужного компонента эндопротеза была выполнена дополнительная фиксация его винтами (пациент 1). Интраоперационных осложнений не было.

В послеоперационном периоде все пациенты получали терапию антикоагулянтами. У всех пациентов наблюдалось удовлетворительное заживление послеоперационной раны, несмотря на наличие в одном случае выраженной гематомы (пациент 5). Во всех случаях в результате ЭП отмечен хороший эффект по данным опросника Харриса с уве-



Рис. 3. Рентгенограммы ТБС до (а), а также после последовательного двустороннего ЭП (б — ЭП правого ТБС, в — ЭП левого ТБС) по поводу асептических некрозов головок бедренных костей у больной ЭГПА с поражением сердца, ожирением 1-й степени и варикозной болезнью нижних конечностей (пациент 3)

личением функциональной активности ТБС и уменьшением болевого синдрома (динамика ННS в среднем с 54 баллов перед ЭП до 87 баллов через 6 мес после операции).

Продолжительность наблюдения после ЭП составила 3 [0,5; 12,5] года, во всех случаях пациенты оценили отдаленный результат лечения как хороший. По данным контрольной рентгенографии, все компоненты эндопротезов были стабильны, без признаков остеолита на границе кость—эндопротез. Ни у одного из пациентов не выявлено послеоперационных осложнений. Непосредственно после ЭП и в течение ближайших месяцев не отмечено снижения функции почек или рецидива АНЦА-СВ.

Обсуждение

Развитие асептического некроза головки бедренной кости, независимо от его стадии, является бесспорным показанием для ЭП ТБС, которое при АНЦА-СВ, как и при других ИВРЗ, предпочтительно выполнять в условиях ремиссии или низкой активности заболевания, после завершения агрессивного индукционного этапа терапии и на фоне минимальной поддерживающей терапии ГК. В собственной группе к моменту ЭП у больных с асептическим некрозом доза преднизолона не превышала 7,5 мг/сут, и у двоих пациентов препарат был отменен. Перед артропластикой рекомендованная суточная доза ГК в пересчете на преднизолон не должна превышать 15 мг [8]. Вместе с тем собственный опыт ЭП ТБС у пациентки с переломом (пациент 1) на фоне применения преднизолона в суточной дозе 35 мг был вполне успешен, на что могла повлиять относительно небольшая продолжительность приема ГК до ЭП (6 мес).

Следует учитывать, что длительный прием ГК ассоциируется с плохим качеством костной ткани и плохим заживлением послеоперационных ран. Установлено, что у больных РА, длительно получавших ГК после ЭП крупных суставов, инфекционные осложнения возникают чаще, чем у других пациентов [9, 10]. У больных АНЦА-СВ на фоне продолжительного поддерживающего лечения преднизолоном в дозе >5 мг/сут наблюдается более высокая частота различных инфекций в сравнении с пациентами, у которых после 6 мес лечения доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут (соответственно 0,39 и 0,64 пациенто-лет; $p < 0,0001$) [11].

Наиболее распространенными осложнениями ЭП суставов являются инфекции протезированного сустава с бактериальной колонизацией области соединения кости с цементом, внешних частей и полости искусственного сустава, фрагментов синовиальной оболочки и окружающих мягких тканей [12], нестабильность компонентов эндопротеза и связочного аппарата, периостальные и перипротезные переломы, развитие гиперчувствительности к компонентам металлических сплавов (прежде всего на никель, хром, кобальт) [13], тромбоз и тромбозы. ЭП может провоцировать развитие рецидива основного заболевания и обострения сопутствующей хронической патологии, особенно у пожилых пациентов. Так, по данным анализа ЭП у пожилых больных с ревматическими заболеваниями, проведенного В.П. Павловым и соавт. [14], в послеоперационном периоде летальность была выше по сравнению с группой контроля (соответственно 6,8 и 1,1%), среди причин летальных исходов доминировало обострение сопутствующих хронических заболеваний, сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Вместе

с тем независимо от возраста пациентов отдаленные результаты ЭП ТБС были оценены как хорошие, отмечена тенденция к улучшению качества жизни.

Агрессивная иммуносупрессивная терапия у больных АНЦА-СВ с использованием высоких доз ГК, ЦФ и/или РТМ сопряжена с высоким риском инфекций, чему может дополнительно способствовать свойственное ГПА тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП (естественного защитного барьера), деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию, а также присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций. Отмечено, что у больных ИВРЗ частота послеоперационных осложнений (инфекций, дислокаций) и потребности в реэндопротезировании выше, чем у больных остеоартритом [9, 10, 15–18], что связывают с активностью основного заболевания, длительным лечением ГК, базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

В соответствии с рекомендациями ACR и AANKS [2], при активной СКВ в связи с повышенным риском развития неблагоприятных реакций после хирургических вмешательств рекомендовано продолжать прием прежней дозы ММФ, АЗА или циклоспорина на протяжении всего периоперационного периода, тем не менее подчеркнуто, что тактику фармакотерапии в период хирургического лечения пациентов с активной СКВ в каждом случае следует определять индивидуально с участием ревматолога. У пациентов с полной или частичной ремиссией СКВ рекомендовано отменять ММФ и АЗА за 1 нед до ЭП крупных суставов. После операции необходим тщательный мониторинг таких пациентов, и при отсутствии осложнений (нарушение заживления ран, инфекции) целесообразно возобновление приема лекарств через 3–5 дней после операции.

Вопросы влияния терапии ГИБП на результаты ЭП у больных ИРЗ в настоящее время остаются нерешенными, четкие рекомендации по периоперационному ведению таких пациентов не разработаны [19]. Оптимальный срок возобновления терапии ГИБП после операции не установлен, но следует принимать во внимание высокий риск присоединения инфекции при открытой ране [2] и возможность развития поздней отсроченной нейтропении у больных АНЦА-СВ, получающих РТМ [20]. В представленном нами наблюдении 6 из 8 пациентов до ЭП получали РТМ, в послеоперационном периоде инфекционные осложнения отсутствовали.

Периоперационное ведение больных АНЦА-СВ требует настороженности и в отношении риска тромбоэмболических осложнений. У любых пациентов тромбозы являются возможными осложнениями ЭП ТБС [21], к их развитию могут приводить различные факторы, включая длительное вынужденное положение больного на спине во время операции, способствующее снижению венозного оттока [22, 23], общую или спинальную анестезию, вызывающую вазодилатацию периферических венозных сосудов, повреждение венозного эндотелия вследствие компрессии бедренной вены в течение определенных этапов операции ЭП ТБС [24], гиперкоагуляцию, обусловленную снижением активности фибринолитической системы, снижением уровня естественного антикоагулянта анти-тромбина III и повышением концентрации ингибитора ак-

тиватора плазминогена 1 [23, 25], что выявляют у пациентов после оперативного лечения ТБС.

При АНЦА-СВ еще одним фактором риска развития сосудистых осложнений является аутоиммунное воспаление и связанные с ним нарушения гемостаза. Продукция провоспалительных цитокинов способствует увеличению экспрессии тканевых факторов и подавлению эндогенных антикоагулянтов и фибринолиза [26], АНЦА могут перекрестно реагировать с плазминогеном и блокировать его превращение в плазмин, подавляя фибринолиз [27]. Существенную роль в развитии артериальных и венозных тромбозов отводят протромботическим эффектам нейтрофилов [28]. При ЭГПА дополнительным фактором сосудистого повреждения и микротромбозов становятся активированные эозинофилы [29, 30], которые являются источником тканевого фактора и эозинофильных катионных протеинов, способных ингибировать активацию протеина С и индуцировать продукцию тромбоцитарного фактора 4.

Активная стадия АНЦА-СВ сопровождается повышением риска венозных (6–30%) и/или артериальных тромбозов осложнений (3–19%) [31, 32] особенно в дебюте заболевания. Так, в представленной группе у двоих из 8 пациентов в активную стадию АНЦА-СВ развились тромбозы (ТЭЛА, венозные тромбозы). Кроме того, следует принимать во внимание, что прокоагулянтное состояние с повышением концентрации фактора VIII может присутствовать и в период стойкой ремиссии АНЦА-СВ [33].

Еще одним вопросом, требующим обсуждения, является опасность развития тромбозов осложнений на фоне анти-В-клеточной терапии РТМ, частота которых, по нашим данным, достигает 6% (ТЭЛА, венозный тром-

боз) [20], что соответствует результатам рандомизированного клинического исследования RAVE [34], в котором частота венозных тромбозов у больных АНЦА-СВ, получающих РТМ, составила 5%.

Таким образом, системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов и высокой воспалительной активностью, длительная агрессивная терапия ГК, ЦФ и/или РТМ, повышенный риск инфекционных осложнений в комплексе потенциально могут негативно влиять на процессы заживления ран у больных АНЦА-СВ, тормозить остеогенез, снижать минеральную плотность кости, увеличивать риск нагноений и других осложнений тотального ЭП ТБС, которое является достаточно тяжелой операционной травмой. Вместе с тем, несмотря на существующие проблемы в периоперационном ведении больных АНЦА-СВ, собственный опыт свидетельствует о потенциально высокой эффективности и относительной безопасности ЭП ТБС у данных пациентов в условиях тесного сотрудничества ревматологов и хирургов-ортопедов. В рекомендации по плановому ЭП ТБС при ревматических заболеваниях следует включать пациентов с АНЦА-СВ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
- Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2017;69(8):1538-51. doi: 10.1002/art.40149
- Павлов ВП, Макаров СА, Храмов АЭ. Тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава у пациентов широкого спектра ревматических заболеваний. Медицина (Казахстан). 2014;(10):36-40 [Pavlov VP, Makarov SA, Khranov AE. Total hip replacement in patients with wide spectrum of rheumatic diseases. *Meditsina (Kazakhstan)*. 2014;(10):36-40 (In Russ.)].
- Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671-8.
- Guillemin L, Pagnoux C, Seror R, et al; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):494-500. doi: 10.1007/s11926-012-0291-1
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51:737-55. doi: 10.2106/00004623-196951040-00012
- Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2013;7:119-24. doi: 10.2174/1874312920131210005
- Danoff JR, Moss C, Liabaud B, Geller JA. Total knee arthroplasty considerations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Dis*. 2013;2013:Article ID 185340, 6 p. doi: 10.1155/2013/185340 36
- Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):558-63 [Khranov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):558-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-558-563
- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):240-7. doi: 10.2215/CJN.05610611
- Белов БС, Макаров СА, Бялик ЕИ. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):192-200 [Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):192-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-192-200

13. Lohmann C, Nuechtern J, Junk-Jantsch S, et al. Hypersensitivity reactions in total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2007;30. doi: 10.3928/01477447-20070901-12
14. Павлов ВП, Варди́кова ГН, Макаров СА и др. Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов у больных ревматическими заболеваниями пожилого и старческого возраста. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):101-5 [Pavlov VP, Vardikova GN, Makarov SA, et al. Knee and hip joints endoprosthesis in old and senile patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(4):101-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1346
15. Ravi B, Croxford R, Hollands S, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:254-63. doi: 10.1002/art.38231
16. Lin JA, Liao CC, Lee YJ, et al. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202758
17. Singh JA, Inacio MC, Namba RS, Paxton EW. Rheumatoid arthritis is associated with higher ninety-day hospital readmission rates compared to osteoarthritis after hip or knee arthroplasty: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:718-24. doi: 10.1002/acr.22497
18. Roberts JE, Mandl LA, Su EP, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have increased risk of short-term adverse events after total hip arthroplasty. *J Rheumatol*. 2016;43:1498-502. doi: 10.3899/jrheum.151373
19. Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;Suppl 27:61-5. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022
20. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to Blymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
21. Рыбников АВ, Бялик ЕИ, Решетняк ТМ и др. Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):797-804 [Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):797-804 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-797-804
22. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, et al. Outcome of direct oral anticoagulant treatment for acute lower limb deep venous thrombosis after total knee arthroplasty or total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol*. 2018;1:1-5. doi: 10.1080/14397595.2018.1504396
23. Januel JM, Romano PS, Couris CM, et al. Clinical and health system determinants of venous thromboembolism event rates after hip arthroplasty: An international comparison. International Methodology Consortium for Coded Health Information (IMECCHI). *Med Care*. 2018;56(10):862-9. doi: 10.1097/MLR.000000000000095
24. Johanson N, Lachiewicz PF, Lieberman JR, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(17):183-96. doi: 10.2106/JBJS.I.00511
25. D'Angelo A, Kluff C, Verheijen J, et al. Fibrinolytic shut down after surgery: impairment of the balance between tissue-type plasminogen activator and its specific inhibitor. *Eur J Clin Invest*. 1985;15:308-12 doi: 10.1111/j.1365-2362.1985.tb00277
26. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171-83.
27. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Dec;19(12):2421-9. doi: 10.1681/ASN.2008030270
28. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):86-93. doi:10.1055/s-0038-1677040
29. Maino A, Rossio R, Cugno M, et al. Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Sep;10(5):670-5. doi: 10.2174/157016112801784594
30. Ames PR, Margaglione M, Mackie S, Alves JD. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Dec;16(6):628-36. doi: 10.1177/1076029609348647
31. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3493-500. doi: 10.1002/art.24957
32. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al; French Vasculitis Study Group. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051
33. Hillhorst M, Winckers K, Wilde B, et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):2042-6. doi: 10.3899/jrheum.130200
34. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №23 от 28 сентября 2019 г.

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*

Секретарь: к.м.н. *Т.В. Дубинина*

На заседании присутствовало 40 членов Экспертного совета (ЭС)

Повестка	
10.00	Приветствие участников — <i>главный ревматолог Минздрава России, Президент Ассоциации ревматологов России (АРР), академик РАН Е.Л. Насонов</i>
10.10–10.40	Особенности лекарственного обеспечения пациентов системной красной волчанкой: современные подходы к проблеме — <i>академик РАН Е.Л. Насонов</i>
10.40–10.55	Дискуссия, обсуждение резолюции ЭС
Вопросы организации ревматологической службы	
10.55–11.15	Отчет главного внештатного специалиста Минздрава России о проделанной работе за 2019 г. — <i>академик РАН Е.Л. Насонов</i>
11.15–11.35	Порядок разработки и рассмотрения клинических рекомендаций — <i>Т.В. Дубинина</i> Дискуссия — 10 мин
11.45–12.00	Проект изменений «Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “ревматология”» — <i>Т.В. Дубинина</i> Дискуссия — 40 мин
12.40–12.50	Утверждение плана мероприятий АРР на 2020 г.
12.50–13.10	Перспективы взаимодействия ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с региональными ревматологическими службами России — <i>М.П. Манцеров</i>
13.10–14.30	Разное

1

Рассмотрен вопрос о современных возможностях совершенствования медицинской помощи пациентам с системной красной волчанкой (СКВ).

Отмечено, что СКВ — тяжелое хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений, сложностью терапии и прогноза.

Было подчеркнуто, что одной из наиболее серьезных проблем лечения СКВ, с которой сталкиваются врачи и пациенты, является необходимость применения в качестве стандартной терапии системных глюкокортикоидов (ГК), которые обычно назначаются в высоких дозах, в большинстве случаев в комбинации с иммуносупрессивными препаратами. Длительное применение ГК ассоциируется с развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), негативно влияющих на отдаленный прогноз у пациентов с этим заболеванием. В ряде случаев в связи со сложностями лечения СКВ врачи вынуждены назначать лекарственные препараты, не имеющие официально зарегистрированных показаний для применения при СКВ.

Одним из наиболее перспективных направлений оказания помощи больным с СКВ и другими иммуновос-

палительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Терапия ГИБП позволяет добиться выраженного снижения активности ИВРЗ, уменьшает вероятность тяжелых рецидивов у пациентов с высокой активностью заболевания.

В Российской Федерации для лечения активной СКВ зарегистрирован ГИБП белимумаб (БЛМ), представляющий собой человеческие моноклональные антитела к BAFF (B-cell-activating factor), играющему центральную роль в иммунопатогенезе СКВ. Важным последствием терапии БЛМ является стероид-сберегающий эффект, т. е. возможность снижения дозы принимаемых пациентами ГК. Экономическая эффективность терапии БЛМ обусловлена сокращением расходов на лечение больных СКВ за счет уменьшения частоты госпитализаций, снижения прямых затрат на предотвращение осложнений и НЛР по сравнению с применением стандартной терапии. В 2019 г. БЛМ включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность и экономические преимущества, терапия БЛМ для пациентов с СКВ в настоящее время малодоступна, что связано с несовершенством организации системы лекарственного обеспечения на

региональном уровне в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», финансируемого за счет средств региональных бюджетов, а также в рамках стационарной помощи, финансируемой из средств фонда обязательного медицинского страхования.

По мнению членов профильной комиссии, проблема доступности терапии ГИБП, в том числе БЛМ, при СКВ может быть решена на основе тесного взаимодействия главных внештатных специалистов, заведующих ревматологическими отделениями и руководителей ревматологических центров или кабинетов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) с региональными органами управления здравоохранением и территориальными фондами обязательного медицинского страхования (ТФОМС).

2

Заслушан и обсужден отчет главного внештатного специалиста Минздрава России за 2019 г. Основное внимание обращено на выполнение решений, принятых на совещании профильной комиссии от 23.03.2019 г. За текущий год совместно с ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России и Общероссийской общественной организацией инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация “Надежда”» были разработаны с использованием современных методов определения активности заболевания и степени ограничения функции организма, а также особенностей течения различных РЗ, новые классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан.

Во исполнение решений профильной комиссии от 08.12.2019 г. и 23.03.2019 г., а также пункта 3 Протокола рабочего совещания Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Минздраве России (от 28.03.2019 г.) был подготовлен совместно с Общероссийской общественной организацией инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация “Надежда”» проект «О внесении изменений в постановление Правительства РФ от 30.07.1994 г. № 890 (ред. от 14.02.2002 г.) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Проект направлен в Минздрав России 09.07.2019 г.

В рамках повышения уровня знаний специалистов на территории России было проведено более 10 мероприятий, в том числе в рамках непрерывного медицинского образования — пять. Из них ключевыми были: Профессорский форум «Проблемы постдипломного профессионального образования в ревматологии» (г. Ярославль), XVIII Всероссийская школа ревматологов им. В.А. Насоновой с международным участием (г. Москва), «Салиховские чтения» (г. Казань), Общероссийская конференция с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и воспаления в ревматологии» (г. Москва), VI Форум ревматологов Дальневосточного федерального округа (г. Хабаровск), Общероссийская конференция с международным участием «Дерматологические проблемы в ревматологии».

В ходе дискуссии принято решение о необходимости внесения изменений в перечень медицинских обследова-

ний, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания при проведении медико-социальной экспертизы (МСЭ) больных РЗ и разработке методических пособий для сотрудников МСЭ и врачей-ревматологов в соответствии с классификациями и критериями, используемыми при осуществлении МСЭ граждан и минимальным перечнем обследований. Внутри комиссии по организации ревматологической службы при АРР — создать рабочую группу с целью разработки формализованной формы истории болезни для ее дальнейшего внедрения в медицинские информационно-аналитические системы на всей территории России.

3

В связи с внесением изменений в порядок и сроки разработки клинических рекомендаций (КР), типовой формы и требований к структуре, составу и научной обоснованности включаемой в них информации были рассмотрены основные приказы Минздрава России, регламентирующие деятельность Научно-практического совета, критерии формирования перечня заболеваний, по которым разрабатываются КР, порядок и сроки разработки и утверждения КР. Было подчеркнуто, что основная цель разработки КР — повышение качества медицинской помощи через внедрение основанных на принципах доказательной медицины современных и эффективных методов оказания медицинской помощи, снижения числа необоснованных назначений. КР разрабатываются профессиональными медицинскими обществами на основании комплексной оценки клинической эффективности и безопасности медицинских вмешательств. Подробно обсуждены современные требования и принципы оформления КР, шкалы оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, роль КР в контроле качества медицинской помощи. С учетом сроков, предъявляемых к написанию и общественному обсуждению КР, в ходе дискуссии было принято решение доработать проект КР по ревматоидному артриту и до 01.11.2019 г. вынести его на общественное обсуждение. Также, с учетом принятых обязательств по разработке КР по остеоартриту коленных и тазобедренных суставов, было принято решение о совместной работе над их созданием с Общероссийской общественной организацией «Ассоциация травматологов-ортопедов» и включении в рабочую группу специалистов реабилитологов.

4

Рассмотрены и обсуждены итоги опроса главных внештатных специалистов регионов Российской Федерации и экспертной оценки ими разработанных комиссией по организации ревматологической службы при АРР изменений в Приказ Минздрава России от 12.11.2012 г. № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “ревматология”». Обращено внимание, что по основным моментам предложенных изменений достигнут консенсус. Однако остался ряд вопросов, требующих повторного обсуждения. По итогам дискуссии принято решение о необходимости более детальной проработки всех положений документа с учетом общих и региональных особенностей. С этой целью комиссии по организации ревматологической службы при АРР поручено проанализировать все предложения и доработать Проект изменений «Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “ревматология”» с уче-

том высказанных замечаний с последующим его широким обсуждением членами профильной комиссии.

5

Обсужден предварительный план мероприятий АРР на 2020 г. В ходе дискуссии принято решение о формировании плана региональных конференций, с учетом требований, предъявляемых к образовательным мероприятиям в системе непрерывного медицинского образования. В связи с этим главным внештатным специалистам федеральных округов поручено согласовать с главными внештатными специалистами региона список предполагаемых образовательных мероприятий и в срок до 01.11.2019 г. представить его главному внештатному специалисту Минздрава России.

6

Главным врачом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР) М.П. Манцеровым были представлены основные перспективы взаимодействия НИИР с региональными ревматологическими службами Российской Федерации. Подробно обсуждены вопросы организации специализированной медицинской помощи в зависимости от различных источников финансирования; требования, предъявляемые к оформлению медицинской документации при направлении граждан на лечение в НИИР; возможности организации и проведения телемедицинских консультаций и амбулаторной помощи в консультативно-диагностическом центре НИИР.

7

Т.В. Коротаева, заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, представила данные о перспективах фармакотерапии псориатического артрита (ПсА), которые связаны с регистрацией в России нового ингибитора интерлейкина 17А (ИЛ17А) Иксекизумаба. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное антитело IgG4 с высокой аффинностью связывания с этим цитокином. Продemonстрировано, что, несмотря на широкий спектр используемых в лечении псориаза и ПсА «таргетных» препа-

ратов, остается ряд нерешенных проблем: снижение эффективности ГИБП при длительном применении, неполный контроль над заболеванием с учетом его клинической гетерогенности, а также отсутствие пока результатов прямых сравнений различных ГИБП, что затрудняет персонализированный выбор терапии в реальной клинической практике. Эффективность Иксекизумаба в лечении всех клинических доменов ПсА была продемонстрирована в рамках двух международных РКИ фазы III – SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, с участием более 700 пациентов из разных стран мира, включая Россию. Было установлено, что у пациентов с активным ПсА лечение Иксекизумабом приводило к уменьшению активности заболевания (артрит, энтезит, дактилит, псориаз) и физической функции, а также к ингибированию прогрессирования структурных повреждений как в группе, которая ранее не получала биологическую терапию, так и у пациентов с предшествующим применением ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α). Отмечено, что у пациентов с псориазом минимальной активности и ПсА не требуется загрузочная схема введения препарата. Не рекомендуется повышение дозы Иксекизумаба у больных с предшествующей неэффективностью иФНО α , что расширяет возможность применения препарата в клинической практике, в отличие от других препаратов той же группы. Недавно были представлены результаты первого исследования прямого сравнения Иксекизумаба и иФНО α адалимумаба SPIRIT-H2H. Установлено, что Иксекизумаб оказался сопоставим по эффективности с адалимумабом. Отмечено преимущество Иксекизумаба над адалимумабом по доле пациентов, одновременно достигших ответа по критериям ACR50 и PASI100 к 24-й неделе терапии. Учитывая высокий уровень доказательности эффективности лекарственного препарата (I A), возможность персонализировать выбор ГИБП в клинической практике, большой мировой опыт применения Иксекизумаба (в том числе у российских пациентов), широкое применение препарата при псориазе, предложено рекомендовать включение Иксекизумаба в КР по ведению пациентов с ПсА. Целесообразно рекомендовать расширить российский опыт применения Иксекизумаба у больных ПсА с широким освещением результатов в научно-практической печати.

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

Минздраву России:

1. Региональным органам управления здравоохранением – использовать различные механизмы финансирования для обеспечения больных СКВ [финансирование за счет средств ОМС – клиничко-статистические группы (КСГ); медико-экономические стандарты (МЭС); финансирование за счет средств регионального бюджета – индивидуальные закупки по решению врачебной комиссии; региональное льготное лекарственное обеспечение].
2. Главным внештатным специалистам – подготовить реестры больных СКВ, нуждающихся в лечении ГИБП, и согласовать с местными органами управления здравоохранением источники финансирования.
3. Главным внештатным специалистам – на основе взаимодействия с ТФОМС предусмотреть формирование та-

рифов (МЭС, КСГ) по оплате случаев терапии СКВ с применением БЛМ.

4. Главным внештатным специалистам, заведующим отделениями ревматологии и руководителям ревматологических центров/кабинетов ГИБТ – внедрять и развивать оказание помощи, в рамках плановой (курсовой) терапии, пациентам с СКВ, находящимся на терапии ГИБП с целью поддержания низкой активности заболевания, предотвращения обострений и осложнений заболевания.
5. Главным внештатным специалистам – при взаимодействии с ТФОМС внедрять использование поправочных коэффициентов с учетом коморбидности и осложнений СКВ для обеспечения рентабельности ЛПУ при проведении терапии ГИБП.

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. Разработать проект изменений в совместный приказ Минтруда России и Минздрава России от 31.01.2019 г. №52н/35н «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы».
2. Совместно с ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России разработать методические пособия для сотрудников МСЭ и врачей-ревматологов в соответствии с классификациями и критериями, используемыми при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан, и минимальным перечнем обследований.
3. Доработать проект КР по ревматоидному артриту и до 01.11.2019 г. вынести его на общественное обсуждение.
4. Подготовить проект КР по остеоартриту коленных и тазобедренных суставов.
5. Главным внештатным специалистам федеральных округов — согласовать с главными внештатными специалистами региона список предполагаемых образовательных мероприятий и в срок до 01.11.2019 г. представить его главному внештатному специалисту Минздрава России.
6. Комиссии по организации ревматологической службы при АРР разработать Проект изменений «Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология"» с учетом высказанных замечаний и провести повторный опрос членов профильной комиссии и главных внештатных специалистов регионов.
7. Комиссии по организации ревматологической службы при АРР — создать рабочую группу с целью разработки формализованной формы истории болезни.

*Председатель Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов*

*Секретарь Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
к.м.н. Т.В. Дубинина*

**Ответы на вопросы к статье
Т.А. Лисицыной и соавт.
«Болезнь Бехчета: клинические
проявления, современные принципы
диагностики и терапии (лекция)»**

(с. 563):

- 1 - А
- 2 - А
- 3 - В
- 4 - А
- 5 - Б
- 6 - Б
- 7 - В
- 8 - Б, В
- 9 - А, В, Г
- 10 - Б