

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2019; 57(6)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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. Галушко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия
Е.Г. Зоткин — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.М. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегий:

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

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia
R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov — DM, Moscow, Russia
E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia
L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia
E.G. Zotkin — Professor, DM, Moscow, Russia
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia
N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia
Sh. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

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



Фото на обложке:
Кудинский Д.М.,
Смирнов А.В.,
Алексеева Л.И.,
Волков А.В., Таскина
Е.А., Лиля А.М.
«Рентгенографическая
диагностика эрозивного
остеоартрита суста-
вов кистей».
Стадии ОА СК
в соответствии
с классификацией
Kellgren и Lawrence

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(6):608–716
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Принт Хаус»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 16.12.2019
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

- Функциональная магнитно-резонансная томография при хронической боли у пациентов с ревматическими заболеваниями 612
Филатова Е.С., Каратеев А.Е., Лиля А.М., Насонов Е.Л.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Вакцинация в ревматологии — 2019 (по материалам рекомендаций EULAR) 618
Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? 626
*Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Ершова О.Б., Скрипкина И.А., Аношенкова О.Н.,
Ахвердян Ю.Р., Белова К.Ю., Белоусова И.Б., Большакова Е.В., Древалъ А.В.,
Заводовский Б.В., Ильин М.В., Косматова О.В., Крюкова И.В., Латфуллин А.А.,
Лейкаузен Е.А., Леонова Н.В., Максимова Ю.В., Мяжкова М.А., Новиков В.Е.,
Нуриев А.Р., Полякова Е.Ю., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Тавлудев В.А., Шавалиева Л.Р.*
- Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета
(субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом) 636
Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.
- Роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях 642
Муравьева Н.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М.
- Эластические свойства артерий и центральное аортальное давление у больных анкилозирующим спондилитом 647
Аксенова Т.А., Иващенко Н.Ф., Горбунов В.В., Царенок С.Ю.
- Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 651
Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н.
- Состояние костной ткани у молодых женщин с ревматическими заболеваниями 657
Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Шорникова Л.А., Никитинская О.А., Торопцова Н.В.
- Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей 662
Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И., Волков А.В., Таскина Е.А., Лиля А.М.
- Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов
с активным анкилозирующим спондилитом — результаты основного (BCD-085-3/AILAS)
и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы 668
*Эрдес Ш., Мазуров В.И., Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Лапшина С.А.,
Зонина Е.В., Кречикова Д.Г., Плаксина Т.В., Решетько О.В., Смакотина С.А., Шестерня П.А.,
Гордеев И.Г., Макулова Т.Г., Поварова Т.В., Раскина Т.А., Сорока Н.Ф., Пристром А.М.,
Кундер Е.В., Усачева Ю.В., Стукалина Е.Ю., Еремеева А.В., Черняева Е.В., Иванов Р.А.*

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите
по данным магнитно-резонансной томографии 678
Эрдес Ш., Смирнов А.В.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний 685
Сорока Н.Ф., Потапов М.П., Мартусевич Н.А.

ОБЗОР

- Эволюция диагностики ревматической полимиалгии 693
Сатыбалдыев А.М.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Особенности поражения плечевого сустава и варианты хирургического лечения у пациентов с ревматоидным артритом.
Обзор литературы 699
Пантелеев М.В., Макаров М.А., Роскидайло А.А.
- Динамика параметров ходьбы в процессе реабилитации после тотального эндопротезирования коленного сустава 704
Скворцов Д.В., Королева С.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Фосфопеническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости 708
*Родионова С.С., Снетков А.И., Акиншина А.Д., Булычева И.В., Торгашин А.Н.,
Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Агафонова Е.М., Торопцова Н.В., Никитинская О.А.*

ИНФОРМАЦИЯ

- Список мероприятий по ревматологии на 2020 г. 713
- Памяти профессора Нины Николаевны Кузьминой (1929–2019) 715

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Functional magnetic resonance imaging for chronic pain in patients with rheumatic diseases 612
Filatova E.S., Karateev A.E., Lila A.M., Nasonov E.L.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Vaccination in rheumatology (the 2019 update of EULAR recommendations) 618
Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- The ten-year probability of fractures with the FRAX tool: which threshold for intervention to be used and how? 626
Lesnyak O.M., Gladkova E.N., Ershova O.B., Skripnikova I.A., Anoshenkova O.N., Akhverdyan Yu.R., Belova K.Yu., Belousova I.B., Bolshakova E.V., Dreval A.V., Zavadovsky B.V., Ilyin M.V., Kosmatova O.V., Kryukova I.V., Latfullin A.A., Leikauskene E.A., Leonova N.V., Maksimova Yu.V., Myagkova M.A., Novikov V.E., Nuriev A.R., Polyakova E.Yu., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Tavluiev V.A., Shavaliyeva L.R.
- Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without axial skeleton injury (a subanalysis of the all-Russian registry of patients with psoriatic arthritis) 636
Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
- The role of the procalcitonin test in the diagnosis of infections in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases 642
Muravyeva N.V., Belov B.S., Tarasova G.M.
- Arterial elastic properties and central aortic pressure in patients with ankylosing spondylitis 647
Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Gorbunov V.V., Tsarenok S.Yu.
- Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease 651
Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N.
- Bone status in young women with rheumatic diseases 657
Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Shornikova L.A., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.
- Radiographic diagnosis of erosive hand osteoarthritis 662
Kudinsky D.M., Smirnov A.V., Alekseeva L.I., Volkov A.V., Taskina E.A., Lila A.M.
- Efficacy and safety of a new original interleukin 17A inhibitor in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a basic (BCD-085-3/AILAS) and extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) phase II clinical trial 668
Erdes Sh., Mazurov V.I., Dubinina T.V., Gaydukova I.Z., Lapshina S.A., Zonova E.V., Krechikova D.G., Plaksina T.V., Reshetko O.V., Smakotina S.A., Shesternya P.A., Gordeev I.G., Makulova T.G., Povarova T.V., Raskina T.A., Soroka N.F., Pristrom A.M., Kunder E.V., Usacheva Yu.V., Stukalina E.Yu., Eremeeva A.V., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging 678
Erdes Sh., Smirnov A.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Cell technologies in the treatment of rheumatic diseases 685
Soroka N.F., Potapnev M.P., Martusevich N.A.

REVIEW

- The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica 693
Satybalдыеv A.M.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- The specific features of shoulder joint injury and surgical treatment options in patients with rheumatoid arthritis: Review of literature 699
Pantelev M.V., Makarov M.A., Roskidailo A.A.
- Changes in gait parameters during rehabilitation after total knee arthroplasty 704
Skvortsov D.V., Koroleva S.V.

CLINICAL OBSERVATION

- Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur 708
Rodionova S.S., Snetkov A.I., Akinshina A.D., Bulycheva I.V., Torgashin A.N., Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Agafonova E.M., Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A.

INFORMATION

- Action plan for 2020 713
- In memory of Professor Nina Nikolaevna Kuzmina (1929–2019) 715

Функциональная магнитно-резонансная томография при хронической боли у пациентов с ревматическими заболеваниями

Филатова Е.С.¹, Каратеев А.Е.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
Екатерина Сергеевна Филатова;
Es-Filatova@mail.ru

Contact:
Ekaterina Filatova;
Es-Filatova@mail.ru

Поступила 10.10.19

В патогенезе хронической боли при ревматических заболеваниях (РЗ) наряду с повреждением ткани, воспалением и дегенеративными процессами важную роль играет центральная сенситизация — гиперактивность спинальных и супраспинальных нейронов, возникающая в результате постоянной ноцицептивной стимуляции. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) позволяет визуализировать отделы центральной нервной системы (ЦНС), участвующие в формировании ноцицептивного восприятия, диагностировать развитие центральной сенситизации и связанных с ней эмоциональных и когнитивных аспектов переживания боли. Так, использование фМРТ при ревматоидном артрите выявило активацию преимущественно медиальной системы боли, включающей переднюю поясную извилину, префронтальную кору, островок (инсулу) — структуры ЦНС, которые не участвуют в первичной сенсорно-дискриминационной оценке боли, а определяют ее эмоциональную оценку и формирование болевого поведения. Метод фМРТ позволяет лучше понять центральные механизмы хронической боли при РЗ и дает возможность более точно подбирать медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, а также контролировать их эффективность.

Ключевые слова: ревматические заболевания; ревматоидный артрит; фибромиалгия; хроническая боль; центральная сенситизация; функциональная магнитно-резонансная томография.

Для ссылки: Филатова Е.С., Каратеев А.Е., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Функциональная магнитно-резонансная томография при хронической боли у пациентов с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):612–617.

FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR CHRONIC PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

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

Along with tissue damage, inflammation, and degenerative processes, central sensitization (spinal and supraspinal neuronal hyperactivity resulting from continuous nociceptive stimulation) plays an important role in the pathogenesis of chronic pain in rheumatic diseases (RDs). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) makes it possible to visualize the central nervous system (CNS) parts involved in nociception and to diagnose central sensitization and its associated emotional and cognitive aspects of the experience of pain. Thus, fMRI for rheumatoid arthritis has revealed activation predominantly in the medial pain system, including the anterior cingulate gyrus, prefrontal cortex, and insula — the CNS structures that do not participate in the primary sensory discrimination assessment of pain, but determine its emotional assessment and the formation of pain behavior. The fMRI technique makes it possible to better understand the central mechanisms of chronic pain in RDs, to more accurately select drug and non-drug treatments, and to monitor their efficiency.

Keywords: rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; fibromyalgia; chronic pain; central sensitization; functional magnetic resonance imaging.

For reference: Filatova ES, Karateev AE, Lila AM, Nasonov EL. Functional magnetic resonance imaging for chronic pain in patients with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):612–617 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-612-617

Боль — основное проявление хронических заболеваний суставов и позвоночника, главная причина страданий и снижения качества жизни пациентов, а также один из важных факторов прогрессирования коморбидной патологии. Оптимизация анальгетической терапии при ревматических заболеваниях (РЗ) является одной из принципиальных задач современной медицинской науки, для решения которой нужно иметь ясное представление об основных механизмах, лежащих в основе развития и хронизации боли [1].

Патогенез боли при хронических РЗ носит сложный, комплексный характер. Первичным источником ноцицептивного возбуждения при РЗ являются периферические бо-

левые рецепторы, расположенные в синовиальной оболочке, субхондральной кости, энтезисах и мышцах. Однако постоянная активация нейронов ноцицептивной системы на фоне хронического воспаления и дегенеративных процессов перестраивает работу болевой и противоболевой систем, что изменяет интенсивность и характер болевых ощущений. Причиной этого является формирование гиперактивности спинальных и супраспинальных ноцицептивных нейронов, обозначаемой термином «центральная сенситизация» (ЦС). По современным представлениям, диагностика ЦС необходима для выбора тактики анальгетической терапии. Для выявления ЦС используются специальные опросники и нейрофизиологическое тестирование.

В последнее время для диагностики этого состояния также применяют методики нейровизуализации, позволяющие определять активацию конкретных структур головного мозга, участвующих в восприятии и обработке ноцицептивных стимулов [2, 3].

Функциональная (ф) магнитно-резонансная томография (фМРТ) представляет собой прижизненное неинвазивное динамическое исследование активных зон головного мозга. В основе фМРТ лежит физический феномен BOLD (blood oxygenation level independent), который связан с различием магнитных свойств двух модификаций железосодержащих молекул гемоглобина — оксигемоглобина (носителя кислорода) и дезоксигемоглобина, который образуется после отщепления кислорода. При реакции организма на различные внешнесредовые воздействия и в процессе осуществления когнитивных, сенсомоторных, речевых операций происходит активация определенных отделов головного мозга, что закономерно сопровождается усилением метаболизма нейрональных клеток и увеличением локального кровотока. Изменение магнитных свойств крови при этом позволяет фиксировать увеличенное кровенаполнение (а следовательно, активацию нейронов) тех или иных структур центральной нервной системы (ЦНС). В 1990 г. S. Ogawa и соавт. [4] предложили использовать феномен BOLD для исследования физиологии мозга при помощи модифицированной технологии МРТ.

В настоящее время фМРТ считается одним из наиболее перспективных «инструментов» картирования функционального состояния нейронных сетей. фМРТ обладает высокой разрешающей способностью и безопасностью по сравнению с другими методами нейровизуализации, в частности, позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). Технологию фМРТ можно рассматривать в качестве метода выбора при исследовании функционирования мозга человека и животных, как в условиях естественной жизнедеятельности, так и при широком круге заболеваний различной этиологии (сосудистой, травматической, онкологической и др.) [2, 3].

В последние годы для изучения основных сенсорных, эмоциональных и когнитивных процессов в норме и при патологии ЦНС широко применяется новая разновидность технологии фМРТ, которая проводится в состоянии покоя. Оценка изменений спонтанной функциональной активности различных областей мозга с помощью фМРТ перспективна при различных заболеваниях ЦНС, например при болезни Альцгеймера, депрессии, деменции, шизофрении. В результате компьютерного моделирования можно получить данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомическую карту. Те же самые данные могут быть представлены в цифровом формате с указанием статистической значимости зоны активации, ее объема и координат в стереотаксическом пространстве [2, 3, 5].

Боль — многомерное биологическое явление с сенсорно-дискри-

минационным, аффективно-мотивационным, двигательным и вегетативным компонентами [6]. В восприятии и обработке болевого сигнала принимают участие многие отделы центральной и периферической нервной системы, формирующие сложные нейронные сети, названные «нейроматриksom» [7]. Обработка болевых сигналов в нейроматриксе осуществляется через два взаимодополняющих пути: медиальный и латеральный (рис. 1), которые были выделены как самостоятельные функциональные системы [8]. Латеральный путь, который распространяется из латерального таламуса к первичной (S_I), вторичной соматосенсорной коре (S_{II}) и островку (инсуле), обрабатывает сенсорно-дискриминационный компонент боли, т. е. местоположение, качество и интенсивность первичного ноцицептивного сигнала [9, 10]. Медиальный путь, который проецируется от медиального таламуса к передней части поясной извилины (ППИ), инсуле, префронтальной коре (ПК), обрабатывает аффективно-мотивационный компонент боли, т. е. обеспечивает эмоциональное переживание боли и ее когнитивную оценку. В частности, активация ППИ опосредует такие поведенческие аспекты реагирования на боль, как обучение, прогнозирование, избегание, внимание и предотвращение [11].

Активация различных структур нейроматрикса в ходе формирования ноцицептивного ощущения была показана в серии работ с использованием фМРТ на здоровых добровольцах. Во многих случаях в качестве ноцицептивного стимула использовалось кожное нанесение капсаицина (алкалоид, входящий в состав стручкового перца Капсикум). Капсаицин связывается с ванилоидным рецептором периферических болевых рецепторов, что вызывает выраженное ощущение боли и жжения. Интенсивное возбуждение ноцицепторов обуславливает периферическую сенситизацию и активацию «молчащих» ноцицепторов, что в свою очередь становится «первым шагом» к формированию ЦС, вовлекающей нейроны задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов ЦНС [12].

R. Baron и соавт. [13] изучали фМРТ-картину на фоне капсаициновой гипералгезии у добровольцев. Капсаицин наносили на предплечье правой доминантной руки и с помощью уколов тупой иглой (pin-prick) исследовали механическую гипералгезию. Активацию ЦНС во время неболевой механической стимуляции сравнивали с болевой стимуляцией (после капсаицина) для того, чтобы отделить болевой компонент от тактильной составляющей. Как и ожидалось, неболевая механическая стимуляция вызывала активацию контралатеральной первичной моторной коры (S_I) и двустороннюю активацию вторичной моторной коры (S_{II}). Напротив, при болевой стимуляции (уколы в зоне гипералгезии, вызванной капсаицином) отмечалась значительная активация в контралатеральной передней префронтальной коре (ППК), т. е. в средней и нижней фронтальной извилине. В этом исследовании активация передних отделов

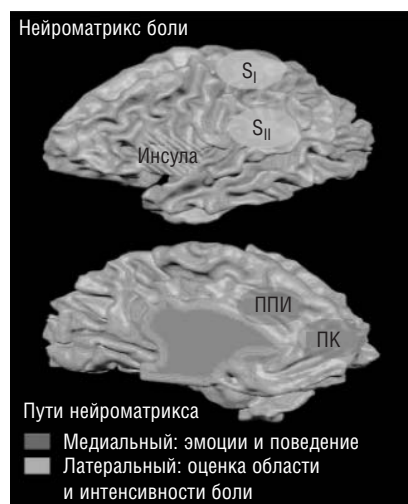


Рис. 1. На схеме светло-серым цветом показана латеральная система, осуществляющая сенсорно-дискриминативный анализ боли, темно-серым цветом — медиальная система, ответственная за аффективно-мотивационный компонент боли. Инсула анатомически и функционально расположена между двумя системами

головного мозга была интерпретирована как связанная с повышением внимания и планированием избегающего поведения в ответ на боль.

С. Maihofner и соавт. [14] при помощи фМРТ изучали активность ЦНС на фоне механической аллодинии, вызванной капсаицином, у здоровых добровольцев. Прямое сравнение неболевого тактильного раздражения кисточкой и аллодинии, вызванной кисточкой в зоне гипералгезии, продемонстрировало значительное увеличение BOLD-сигнала в контралатеральной S_I , бледном шаре (БШ), нижней префронтальной коре (НПК), билатеральных S_{II} и инсule. Исследование показало значение кортикальной сети, содержащей S_I , БШ, S_{II} , инсulu и НПК, при возникновении механической аллодинии у человека.

фМРТ позволяет оценить различия между первичной гипералгезией, обусловленной активацией периферических ноцицепторов, и вторичной, связанной с сенситизацией структур ЦНС. Используя фМРТ, С. Maihofner и Н. Handwerker [15] показали, что при первичной и вторичной гипералгезии активируются различные области ЦНС. В их эксперименте термическая первичная гипералгезия и вторичная механическая pin-prick оценивались у добровольцев. После аппликации капсаицина гипералгезия в ответ на укол (pin-prick) приводила к активации S_I и S_{II} , БШ, инсulu, верхней префронтальной коры (ВПК) и нижней фронтальной коры (НФК). Во время термальной гипералгезии после капсаицина развивалась активация S_I , S_{II} , инсulu, БШ, ППИ, НФК, вентромедиальной фронтальной коры (ВМФК). При сравнении зон активации в ответ на укол и термальную гипералгезию была отмечена более высокая активация на укол билатеральной ППИ, медиальной префронтальной коры (МПК), чем при термальной гипералгезии, несмотря на одинаковую интенсивность боли. Кроме того, было установлено, что степень неприятных ощущений коррелирует с активацией инсulu, контралатеральной ППИ и ВМФК. Таким образом, чем выше разница между термической и механической гипералгезией, тем выше активация этих зон коры (рис. 2).

В ходе ряда исследований изучались структуры ствола мозга, связанные с формированием ЦС, такие как ретикулярная формация и вентромедиальные отделы ствола мозга. L. Zambreanu и соавт. [16] использовали фМРТ для изучения активации зон ствола головного мозга в ответ на механический стимул в виде укола в зоне вторичной гипералгезии, вызванной капсаицином, у 12 здоровых добровольцев. Стимуляцию в зоне гипералгезии сравнивали с контрольной стимуляцией. Области с повышенной активацией во время гипералгезии включали контралатеральный ствол мозга, мозжечок, таламус с двух сторон, контра-

латеральные S_I и S_{II} , билатеральные области задних отделов инсulu, ППИ, правую МФК и правый БШ. В стволе мозга активировались периаквадуктальное серое вещество и nucleus cuneiformis (NCF). Именно эти зоны включены, по мнению исследователей, в процесс развития ЦС.

В целом, данные последних исследований, основанных на фМРТ, позволяют заключить, что длительно существующая «периферическая» боль нарушает функциональные связи между различными областями коры головного мозга, что приводит к изменению работы всего нейроматрикса. В частности, наблюдается разобщение взаимодействия между такими ключевыми зонами, как ВМФК, дорсомедиальная префронтальная кора (ДПК), задняя теменная кора (ЗТК) [17]. Диссоциация функциональных связей обуславливает возникновение когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с хронической болью. Таким образом, нейровизуализация с помощью фМРТ при экспериментальной модели боли улучшает наше понимание центральных механизмов ноцицепции и гипералгезии.

Традиционно развитие боли при наиболее распространенных РЗ, в частности при ревматоидном артрите (РА), связывается с персистирующим воспалением, повреждением и дегенеративными изменениями ткани суставов [18]. В то же время прямая корреляция между интенсивностью боли и степенью структурных изменений определяется не всегда. Это характерно и для остеоартрита (ОА), при котором до 40% пациентов с выраженными рентгенологическими изменениями суставов вообще не испытывают боли [19].

Как было отмечено выше, развитие боли при РЗ носит комплексный характер, что обуславливает существенное различие клинических проявлений даже при одной нозологической форме. Считается, что все болевые ощущения — как ноцицептивные (связанные с острым и хроническим воспалением, мышечным спазмом и вовлечением сухожильного аппарата), так и нейропатические (связанные с повреждением самой соматосенсорной системы) — «обрабатываются» в одной и той же нейроматрице [20, 21]. Активация соответствующих отделов ЦНС преимущественно двусторонняя, однако в нескольких областях мозга (первичная соматосенсорная кора, таламус и инсulu) имеется анатомическая специфичность по отношению к локализации очага боли. Это определяет потенциал для идентификации точного механизма формирования болевых ощущений при различной патологии с помощью методов нейровизуализации. Появляется возможность объективно оценивать выраженность и характер болевого восприятия, а также результаты медикаментозной и немедикаментозной анальгетической терапии.

Наличие ЦС у пациентов с РЗ уже не вызывает сомнений, однако все же требуются доказательства наличия нейропластических изменений в ЦНС.

Нейронная сеть оперативного покоя (default mode network — DMN) — совокупность взаимосвязанных нейронов различных отделов головного мозга, активная в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, а, напротив, «бездействует», «отдыхает», «грезит наяву» или «погружен в себя». В последнее время DMN является объектом интереса в изучении хронической боли. В состав сети включаются несколько анатомически разных, но функционально связанных между собой областей головного мозга: ВМФК, ДПК, ЗТК и кора задней части поясной извилины. Данные области ответственны за вни-

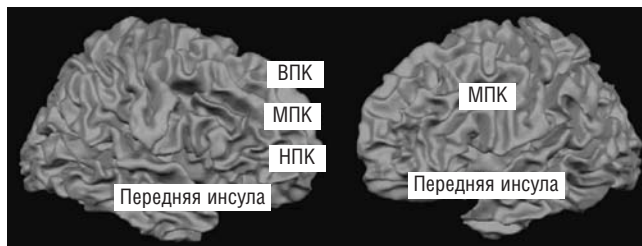


Рис. 2. Более сильная активация контралатеральной верхней и нижней фронтальной коры и билатеральной ППИ и МПК, несмотря на равную интенсивность боли при наличии периферической и центральной гипералгезии

мание, мышление, творческое самовыражение и др., играя важную роль при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, при обсессивно-компульсивном расстройстве, а также хронической боли [22].

Для активации областей мозга, отвечающих за восприятие боли, нередко используют различные болевые стимулы: давление на область пораженного сустава, тепловые и холодовые стимулы [23–27].

Так, в исследовании A. Jones и S. Derbyshire [28] изучалась аффективно-мотивационная реакция мозга на тепловой болевой стимул у пациентов с РА и здоровых добровольцев с помощью ПЭТ. Боль локализовалась в области пястно-фаланговых суставов, причем синовит выявлен не был, поэтому сенсорное тестирование показало норму тепловых пороговых значений. В ответ на болевой стимул у обследованных пациентов, по сравнению с добровольцами, была значительно снижена активация ПК, ППИ, инсулы и поясной извилины. Авторы предположили, что снижение активности в указанных областях мозга связано с кортикальной адаптацией на уровне ЦНС, которая может быть обусловлена защитными психологическими механизмами.

Психические нарушения и неадекватное отношение к болезни могут быть важными предикторами развития хронической боли и инвалидизации. Это может стать причиной «завышенной» оценки активности болезни и нецелевого использования дорогостоящих базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [29, 30]. При помощи фМРТ оценивалось влияние депрессии на боль при РА [31]. Двадцати больным РА была проведена фМРТ на фоне интенсивной пальпации пораженных суставов с целью спровоцировать суставную боль. Данные фМРТ коррелировали с оценкой уровня депрессии по тесту Бека, а также числом припухших и болезненных суставов. Наличие депрессивных симптомов ассоциировалось с активацией МПК, а также части лимбической системы, отвечающей за развитие страха и тревоги. Таким образом, активация МПК опосредует отношения между депрессивными симптомами и хронической болью. Эти данные подтверждаются при фМРТ пациентов с болью в спине, у которых стойкая активация МПК также ассоциируется с наличием интенсивной хронической боли в спине [32].

P. Flodin и соавт. [33] с помощью фМРТ продемонстрировали изменения активности ЦНС у пациентов с РА в ответ на болевой стимул. Исследуемую группу составили 24 пациента с РА, контрольную — 19 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Оценивалась болевая реакция после давления на пораженный сустав кисти в покое. В ответ на болевой стимул у больных РА отмечалась активация ПК в сочетании с сенсомоторными областями с двух сторон, а также таламуса. Таким образом, фМРТ позволила выявить у больных РА активацию преимущественно медиальной системы боли, что не было отмечено в контрольной группе. Это свидетельствует о более эмоциональной окраске болевых ощущений при РА.

фМРТ головного мозга у пациентов с РА помогает понять особенности механизма действия ГИБП. При использовании препаратов этой группы, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), изменяется активность центральных структур ноцицептивной системы, причем это действие развивается быстрее, чем подав-

ление периферического воспаления и снижение сенсилизации периферических ноцицепторов. Так, M. Boettger и соавт. [34], используя фМРТ, показали снижение ноцицептивной активности в таламусе и соматосенсорной коре, а также лимбической системе уже через 24 ч после внутривенного введения иФНО α (инфликсимаба). Однако в первые сутки после инъекции этот препарат еще не оказывал влияния на клинические и лабораторные маркеры воспаления, такие как припухлость суставов, СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ).

A. Hess и соавт. [35] наблюдали больных РА, не получавших ранее БПВП и имеющих высокую активность заболевания. Всем пациентам был назначен инфликсимаб. Число болезненных и припухших суставов, интенсивность боли, активность заболевания по DAS28, уровни СРБ и интерлейкина 6 оценивались в начале исследования, через 1, 14 и 42 дня после инфузии, а через сутки после нее всем больным проводилась фМРТ. В течение первых 24 ч после начала терапии было отмечено уменьшение интенсивности боли в суставах и общей оценки больного. По данным фМРТ, эта динамика сопровождалась существенным снижением активности таламуса, первичной соматосенсорной коры и лимбической системы. Однако значимое снижение активности заболевания было зафиксировано лишь через 14–42 дня, т. е. существенно позже, чем развивался анальгетический эффект. Таким образом, очень быстрое (в первые 24 ч) анальгетическое действие препарата было обусловлено прежде всего психической реакцией, опосредованной изменением функциональной активности нейрональных болевых сетей.

Ответ на лечение во многом определяется особенностями активации ЦНС. J. Rech и соавт. [36] провели фМРТ пациентам с РА до, через 3, 8 и 28 дней после начала терапии иФНО α цертолизумаба пэголом. В первые дни после введения препарата была отмечена активация таких зон мозга, как таламус, лимбические и ассоциативные отделы мозга. Эти данные свидетельствуют о том, что реакция на терапию во многом зависит от активности определенных структур ЦНС, ответственных за субъективное восприятие боли.

Помимо РА, нейровизуализация широко используется при изучении фибромиалгии (ФМ), признаки которой часто имеют место у больных РА.

В серии исследований было показано, что сочетание РА и «вторичной» ФМ ассоциируется с более выраженной болью, утомляемостью и системной воспалительной активностью. С целью изучения данного вопроса было исследовано 54 больных РА, которые испытывали клинически значимую усталость в течение последних 3 мес. Половина из них имели признаки ФМ — среднее значение по опроснику составило $17,89 \pm 4,77$ (сумма баллов ≥ 13 подтверждает диагноз ФМ). Пациентам была проведена фМРТ, и независимый компонентный анализ позволил оценить функциональную связь между DMN и остальной частью мозга.

Была отмечена достоверная взаимосвязь между лабораторной активностью, болью, утомляемостью и наличием признаков ФМ. При этом у больных с сочетанием РА и ФМ по данным фМРТ отмечалась активация ППИ, ПК [37–40].

Следует отметить, что при ФМ отмечается выраженное снижение порога возбудимости на различные болевые и неболевые стимулы, связанное с ЦС [41–44]. Генерали-

зованная боль имеет характеристики вторичной гипералгезии (усиленная суммация боли, феномен wind-up) и связана с нарушением баланса синтеза нейромедиаторов и особенностями строения ряда мембранных ионных каналов и рецепторов [45].

Использование ПЭТ показало уменьшение регионального кровотока в таламусе и базальных ганглиях при ФМ. Подобные изменения характерны для различных хронических болевых синдромов, нейропатической и онкологической боли [46]. Снижение активности таламуса в данном случае связано с активацией антиноцицептивной системы, которая подавляет персистирующий ноцицептивный стимул [47]. При сравнении фМРТ-картины у больных ФМ и здоровых добровольцев чаще отмечается повышенная активность ППК, дополнительной моторной зоны, инсулы и ППИ. Однако эти данные во многом противоречивы. Например, К. Jensen и соавт. [48] обнаружили снижение активности в ППК и таламусе в ответ на давление у больных ФМ, в сравнении со здоровыми добровольцами. J. Rijol и соавт. [49], наоборот, отметили повышенную активность ППК при данной модели боли. Возможно, эти различия связаны с тем, что спонтанная боль отличается от экспериментальной, прежде всего, психоэмоциональной оценкой больного.

Снижение нисходящих антиноцицептивных влияний и формирование болевого поведения при ФМ могут объясняться депрессией, тревогой и катастрофизацией боли [50]. По данным фМРТ, у 29 больных ФМ при экспериментальной стимуляции давлением была обнаружена корреляция между катастрофизацией и активацией ряда структур нейроматрицы [51]. В другом исследовании при фМРТ выявлено повышение активности в коре инсулы, ППК и базальных ганглиях у 9 больных ФМ, в сравнении с 9 здоровыми добровольцами [49]. Таким образом, многие исследования показывают существенные особенности ак-

тивации различных структур ЦНС при ФМ (при экспериментальной и спонтанной боли), в отличие от активации ЦНС у здоровых лиц при экспериментальной боли.

Наличие функциональных изменений в медиальном болевом пути и признаки ЦС при ФМ подтверждаются структурными изменениями ЦНС. Например, при МРТ-морфометрии отмечается уменьшение количества серого вещества в ППК, инсуле, ЗПК, гиппокампе, а также известных центрах модуляции боли — ВМФК и миндалевидном теле [52].

Применение фМРТ при РЗ демонстрирует интеграцию деятельности различных отделов ЦНС, воспринимающих сенсорную болевую информацию, и систем, участвующих в мотивационно-аффективно-когнитивной оценке боли, формировании моторного ответа и болевого поведения. фМРТ позволяет диагностировать развитие ЦС, подтверждает ее связь с депрессией и тревожностью. Изменение обработки боли в ЦНС приводит к модификации ее клинических проявлений, а с течением времени — к изменениям в поведении, что ускоряет инвалидизацию и существенно снижает качество жизни больных РЗ. Метод фМРТ может существенно уточнить центральные механизмы хронической боли при РЗ и дает возможность более точно подбирать медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, а также контролировать их эффективность.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
- Пирадов МА, Танащян ММ, Кротенкова МВ и др. Передовые технологии нейровизуализации. Клиническая неврология. 2015;9(4):11-8 [Piradov MA, Tanashyan MM, Krotenkova MV, et al. Advanced neuroimaging technologies. *Klinicheskaya Nevrologiya*. 2015;9(4):11-8 (In Russ.)].
- Штарк МБ, Коростышевская АМ, Резакова МВ и др. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. Успехи физиологических наук. 2012;43(1):3-29 [Shtark MB, Korostyshevskaya AM, Rezakova MV, et al. Functional magnetic resonance imaging and neuroscience. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2012;43(1):3-29 (In Russ.)].
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*. 1990;16(1):9-18. doi: 10.1002/mrm.1910160103
- Glover GH, Lai S. Self-navigated spiral fMRI: Interleaved versus single-shot. *Magn Reson Med*. 1998;39:361-8. doi: 10.1002/mrm.1910390305
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, et al. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999;79:105-11. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00184-5
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;6:121-6. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00145-1
- Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain*. 1957;80(4):606-22. doi: 10.1093/brain/80.4.606
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, et al. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci*. 2005;21:3133-42. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04098.x
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, et al. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*. 1998;80(6):3312-20. doi: 10.1152/jn.1998.80.6.3312
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Seifert F, Maihofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:375-90. doi: 10.1007/s00018-008-8428-0
- Baron R, Baron Y, Disbrow E, et al. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology*. 1999;53:548-57. doi: 10.1212/WNL.53.3.548
- Maihofner C, Schmelz M, Forster C, et al. Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurosci*. 2004;19:3211-8. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03437.x
- Maihofner C, Handwerker HO. Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Neuroimage*. 2005;28:996-1006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.049

16. Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, et al. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*. 2005;114:397-407. doi: 10.1016/j.pain.2005.01.005
17. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*. 2008;28:1398-403. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008
18. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209 [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
19. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.009
20. Jones AK, Friston K, Frackowiak RS. Localization of responses to pain in human cerebral cortex. *Science*. 1992;255:215-6. doi: 10.1126/science.1553549
21. Jones AK, Brown WD, Friston KJ, et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1991;244:39-44. doi: 10.1098/rspb.1991.0048
22. Kennedy DP, Courchesne E. Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2008;3:177-90. doi: 10.1093/scan/nsn011
23. Kalk NJ, Schweinhardt P, et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis. Abstracts 11th World Congress on Pain. August 21–26. Sydney: N.S.W.; 2005. P. 108.
24. Seifert F, Jungfer I, Schmelz M, et al. Representation of UV-B-induced thermal and mechanical hyperalgesia in the human brain: A functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2008;29(12):1327-42. doi: 10.1002/hbm.20470
25. Bickel A, Dorfs S, Schmelz M, et al. Effects of antihyperalgesic drugs on experimentally induced hyperalgesia in man. *Pain*. 1998;76:317-25. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00062-1
26. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, et al. Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*. 2004;127:1159-71. doi: 10.1093/brain/awh134
27. Seifert F, Maihofner C. Representation of cold allodynia in the human brain – a functional MRI study. *Neuroimage*. 2007;35:1168-80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.021
28. Jones AKP, Derbyshire SWG. Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:601-7. doi: 10.1136/ard.56.10.601
29. Keefe FJ, Caldwell DS, Martinez S, et al. Analyzing pain in rheumatoid arthritis patients. Pain coping strategies in patients who have had knee replacement surgery. *Pain*. 1991;46(2):153-60. doi: 10.1016/0304-3959(91)90070-E
30. 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
31. Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, et al. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*. 2008;40(2):759-66. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.016
32. Nahit ES, Pritchard CM, Cherry NM, et al. The influence of work related psychosocial factors and psychological distress on regional musculoskeletal pain: a study of newly employed workers. *J Rheumatol*. 2001;28(6):1378-84.
33. Flodin P, Martinsen S, Altawil R, et al. Intrinsic Brain Connectivity in Chronic Pain: A resting-state fMRI Study in patients with rheumatoid arthritis. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:107. doi: 10.3389/fnhum.2016.00107
34. Boettger MK, Hensel S, Richter F, et al. Antinociceptive effects of tumor necrosis factor alpha neutralization in a rat model of antigen-induced arthritis: evidence of a neuronal target. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2368-78. doi: 10.1002/art.23608
35. Hess A, Axmann R, Rechb J, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(9):3731-6. doi: 10.1073/pnas.1011774108
36. Rech J, Hess A, Finzel S, et al. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):325-33. doi: 10.1002/art.37761
37. Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, et al. Neurobiologic features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2018;70:1000-7. doi: 10.1002/art.40451
38. Kaplan CM, Schrepf A, Ichesco E, et al. Inflammation is associated with pro-nociceptive brain connections in rheumatoid arthritis patients with concomitant fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2019 Aug 5. doi: 10.1002/art.41069
39. Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, et al. Functional and structural magnetic resonance imaging correlates of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1822-30. doi: 10.1093/rheumatology/kez132
40. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Jun 8;9(1):2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0
41. Gibson S, Littlejohn G, Gorman M, et al. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994;58(2):185-93. doi: 10.1016/0304-3959(94)90198-8
42. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;100(2):165-8. doi: 10.1016/0013-4694(95)00259-6
43. Stevens A, Batra A, Kötter I, et al. Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Res*. 2000;97(2-3):237-47. doi: 10.1016/S0165-1781(00)00223-7
44. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31(2):364-78.
45. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(4):259-66. doi: 10.1007/s11916-002-0046-1
46. Jones AKP, Huneke NTM, Lloyd DM, et al. Role of Functional Brain Imaging in Understanding Rheumatic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:557. doi: 10.1007/s11926-012-0287-x
47. Wik G, Fischer H, Finer B, et al. Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgia patients. *Int J Neurosci*. 2006;116(1):1-8. doi: 10.1080/00207450690962208
48. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*. 2009;144(1-2):95-100. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.018
49. Pujol J, Lopez-Sola M, Ortiz H, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One*. 2009;4(4):5224. doi: 10.1371/journal.pone.0005224
50. Crombez G, Eccleston C, van den Broeck A, et al. Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain*. 2004;20:98-102. doi: 10.1097/00002508-200403000-00006
51. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004;127(4):835-43. doi: 10.1093/brain/awh098
52. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, et al. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2011;12(4):436-43. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.003

Вакцинация в ревматологии – 2019 (по материалам рекомендаций EULAR)

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.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:

Борис Сергеевич
Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:

Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 01.10.19

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящей статье проанализирован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных ИВРЗ, предложенный в 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR). Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением различных инфекций у больных ИВРЗ. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; грипп; пневмония; вирус папилломы человека; желтая лихорадка; вакцинация; рекомендации.

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация в ревматологии – 2019 (по материалам рекомендаций EULAR). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):618–625.

VACCINATION IN RHEUMATOLOGY (THE 2019 UPDATE OF EULAR RECOMMENDATIONS)

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

In modern rheumatology, comorbid infections have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuneinflammatory rheumatic diseases (IRDs). One of the ways to solve this problem is to study and actively use various vaccines. This paper analyzes the 2019 updated version of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for vaccination in adult patients with IRDs. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of various infections in patients with IRDs. The basic directions of future investigations on this problem are outlined.

Keywords: immuneinflammatory rheumatic diseases; influenza; pneumonia; human papillomavirus; yellow fever; vaccination; recommendations.

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Vaccination in rheumatology (the 2019 update of EULAR recommendations). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):618–625 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-618-625

В современных условиях инфекционные заболевания по-прежнему представляют собой актуальную социальную и медицинскую проблему. Их фактическая распространенность значительно шире зарегистрированной. Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему.

В ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Так, частота серьезных, т. е. требовавших госпитализации, инфекций (СИ) на фоне ИВРЗ у стационарного контингента пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 1 года, при системной красной волчанке (СКВ) составила 38,1%, при системной склеродермии (ССД) – 26,2%, при ревматоидном артрите (РА) – 23,7%. Наиболее частой среди СИ была пневмония: при РА она составляла 62,9% от общего их числа, при ССД – 62,5%, при СКВ – 61,9% [1].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь, с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ. Однако по мере накопления мирового клинического опыта стала очевидной связь применения этих препаратов с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации.

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями, в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают

рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации.

В 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) был опубликован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ. В предисловии авторы подчеркивают особую важность вакцинации для больных ИВРЗ, поскольку она позволяет существенно уменьшать потери, связанные с инфекционной патологией, в первую очередь — снижать частоту госпитализаций, обусловленных инфекциями, включая инвазивные формы последних. По мнению авторов, популяция больных ИВРЗ повсеместно страдает от недостаточного (субоптимального) охвата вакцинацией, отчасти из-за низкой частоты направления пациентов врачами. Это подчеркивает необходимость дальнейших мероприятий, нацеленных на распространение информации о вакцинации в ревматологическом сообществе и среди врачей смежных специальностей [2].

В настоящей статье будут проанализированы основные положения указанного документа.

Комитетом экспертов EULAR были сформулированы 6 основополагающих принципов и 9 рекомендаций по различным аспектам вакцинации при ИВРЗ.

Основополагающие принципы вакцинации взрослых больных ИВРЗ

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных ИВРЗ ежегодно должен оценивать консилиум ревматологов (rheumatology team).

2. Консилиум ревматологов должен разъяснить пациенту индивидуальную программу вакцинации, обеспечив тем самым основу для совместного принятия решений. Указанная программа должна быть реализована коллегиально врачом первичного звена, консилиумом ревматологов и пациентом.

3. Вакцинацию больных ИВРЗ следует назначать преимущественно в период неактивной фазы болезни.

4. Вакцины следует применять преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности до проведения анти-В-клеточной терапии.

5. Инактивированные вакцины могут быть назначены на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) / ГИБП.

6. Живые аттенуированные вакцины больным ИВРЗ назначаются с осторожностью.

Рекомендации по вакцинации взрослых больных ИВРЗ

1. Вакцинацию против гриппа следует настоятельно рекомендовать большинству больных ИВРЗ.

2. Вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать большинству больных ИВРЗ.

3. Больные ИВРЗ должны быть вакцинированы против столбняка в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Пассивную иммунизацию следует рассматривать для больных, получающих анти-В-клеточную терапию.

4. Вакцинацию против гепатитов А и В следует назначать больным ИВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, наличие инфицированных домочадцев, наркомания с зависимостью от внутривенного введения

наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

5. Вакцинация против Herpes zoster может быть рассмотрена для больных ИВРЗ из групп высокого риска (дерматомиозит/полимиозит и СКВ) в любом возрасте.

6. Назначения вакцинации против желтой лихорадки больным ИВРЗ следует избегать в большинстве случаев.

7. Больные ИВРЗ, в частности пациенты с СКВ, должны быть вакцинированы против вируса папилломы человека (ВПЧ) в соответствии с рекомендациями для общей популяции.

8. Иммунокомпетентные члены семей больных ИВРЗ должны быть вакцинированы в соответствии с национальными рекомендациями, исключая применение пероральных вакцин против полиомиелита.

9. Следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни детям, рожденным от матерей, получавших ГИБП во второй половине беременности.

Основополагающие принципы

В представленных рекомендациях центральная роль отведена ежегодной оценке вакцинального статуса (вакцинальный анамнез, данные о неблагоприятных реакциях — НР — и т. д.) и показаний для дальнейшей вакцинации. Этот процесс должен быть осуществлен ревматологическим консилиумом (rheumatology team), состоящим из специалистов, которые обладают обширными знаниями и опытом, охватывающим все аспекты ИВРЗ, включая соответствующие методы лечения, применимые к данному пациенту. Ревматологический консилиум контролирует ведение больных ИВРЗ, поддерживает связь с врачами первичного звена и при необходимости координирует междисциплинарные вопросы. Особо подчеркивается необходимость включения оценки вакцинального статуса в стандарты курации больных ИВРЗ.

Впервые в рекомендациях EULAR получил отражение принцип совместного принятия решений с учетом потребностей, проблем и предпочтений пациентов относительно вакцинации. Выявление препятствий, устранение опасений больных в отношении НР является важным шагом на пути к выполнению любой программы иммунизации. Имея доступ к научно обоснованной информации о вакцинах, понимая риски и преимущества вакцинации, пациенты могут принять взвешенное решение относительно предполагаемого плана иммунизации. Ревматологический консилиум должен информировать пациентов о риске инфекций, показаниях к вакцинации, о соотношении риск/польза конкретной вакцины, а также рекомендовать соблюдение соответствующего графика вакцинации. Опросы среди больных ИВРЗ показали, что более обширная информация и наличие рекомендации от лечащего врача повышали приверженность больных вакцинации [3, 4]. Выполнению программы вакцинации также способствует тесная связь между ревматологическим консилиумом и врачами первичного звена. Об этом свидетельствуют результаты проведенного в Великобритании опроса большой группы больных РА [5].

Третьим основополагающим принципом является предпочтительное проведение вакцинации в неактивную

фазу фонового ИВРЗ. На наш взгляд, данное положение, основанное на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с ИВРЗ, является в достаточной степени дискуссионным. Так, в работе, включавшей 340 больных РА, высокая активность болезни не препятствовала иммунному ответу на моновалентную вакцину против гриппа H1N1 [6]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наensoвой, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении годичного периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности пневмококковой вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни, но и на фоне активного воспалительного процесса [7]. В то же время эксперты EULAR не исключают возможность вакцинации у больных с активной стадией болезни, но при этом решение должно приниматься с учетом особенностей каждого конкретного случая.

Принцип преимущественного назначения вакцинации до планируемой иммуносупрессивной терапии несомненно побуждает к осуществлению стратегии ранней иммунизации. Однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость препаратов, вышеупомянутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Кроме того, соблюдение этого принципа ни в коей мере не должно препятствовать ранней инициации иммуносупрессивной терапии в тяжелых клинических случаях. Большинство БПВП и ГИБП оказывают переменное воздействие на постиммунизационный ответ, однако у большинства пациентов достигается удовлетворительный результат. В то же время анти-В-клеточные препараты обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Поэтому больным ИВРЗ, которым планируется данная терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 нед до следующего курса. В случаях, когда соблюдение этих условий невыполнимо, вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

Данные, накопленные в течение последних лет, позволяют говорить о достаточной эффективности и безопасности инактивированных (убитых) вакцин, применяемых у пациентов с разнообразными ИВРЗ на фоне терапии ГК, БПВП и ГИБП (кроме анти-В-клеточных препаратов). К этим вакцинам относятся гриппозные, пневмококковые, противостолбнячные, а также вакцины против гепатитов А/В и ВПЧ. В большинстве работ применение этих вакцин позволяло достичь адекватных уровней иммуногенности при отсутствии новых данных в отношении безопасности, хотя катамнестический период в этих исследованиях был коротким [8–10].

Вопрос о назначении живых аттенуированных вакцин больным ИВРЗ заслуживает специального обсуждения. В целом у больных ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, следует избегать назначения выше-

указанных вакцин, так как последние содержат живые микроорганизмы, которые теоретически могут быть причиной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Эксперты считают, что такие вакцины следует использовать за 4 нед до инициации иммуносупрессивной терапии либо у пациентов с низкой степенью иммуносупрессии. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (IDSA), низкую степень иммуносупрессии имеют пациенты, получающие следующие терапевтические схемы: ГК в дозах <20 мг/сут или <2 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон в течение <2 нед, метотрексат (МТ) <0,4 мг/кг/нед, азатиоприн <3,0 мг/кг/сут, 6-меркаптопурин <1,5 мг/кг/сут [11]. С ревматологических позиций к этой же группе относят пациентов, не получающих таргетные БПВП и ГИБП.

В отношении вакцин против кори, паротита и краснухи (measles, mumps and rubella — MMR), а также Herpes zoster (HZ), вероятно, могут быть сделаны исключения. Так, в ретроспективном сравнительном исследовании, включавшем 400 больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получавших MMR-вакцину, наблюдали стойкую и длительную серопротекцию по кори. При этом терапия ГК или МТ не оказывала значимого влияния на средние геометрические уровни патоген-специфических антител или показатели серопротекции [12]. Бразильские авторы сообщили об отсутствии значимых различий в уровнях поствакцинального противокорьевого ответа между группой из 30 детей и подростков, страдавших СКВ, и здоровым контролем [13]. В проспективном исследовании «случай-контроль», выполненном в Германии, отмечен достаточный протективный гуморальный ответ через 6 мес после ревакцинации по кори у 15 больных ЮИА, получавших МТ в низких дозах в отдельности или в сочетании с этанерцептом. Нарастания активности болезни, случаев развития кори или других СИ, в том числе среди больных, получавших этанерцепт, не наблюдали [14]. В рандомизированном открытом исследовании голландских авторов [15] подтверждена достаточная иммуногенность и безопасность бустерной MMR-вакцинации у 131 больного ЮИА, 60 из которых получали МТ, 15 — ГИБП. Следует подчеркнуть, что перед вакцинацией лечение ГИБП прерывали на срок, равный 5 периодам полувыведения для каждого конкретного препарата. Основываясь на этих данных, эксперты EULAR полагают, что бустерная вакцинация против кори (в отличие от первичной иммунизации) может быть рассмотрена у больных ИВРЗ с низким уровнем иммуносупрессии при риске заражения данной инфекцией (например, при путешествиях). Данные о безопасности вакцинации против HZ у больных ИВРЗ обсуждаются ниже.

Рекомендации

Имеющиеся на сегодняшний день данные крупных когортных исследований свидетельствуют о значимом нарастании заболеваемости гриппом среди больных ИВРЗ по сравнению с популяцией. В работе американских ученых заболеваемость гриппом среди больных РА на 10–40% превышала таковую в популяции. При этом частота развития связанных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда) нарастала в 2,75 раза [16]. По данным голландского исследования [17], выполненного с применением опросника, заболеваемость гриппом среди больных РА была в 2 раза выше

средней по стране. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) повышало вероятность развития гриппа у этих пациентов в 2,4 раза. В аналогичной по дизайну работе итальянских авторов [18] заболеваемость гриппом среди больных, страдавших РА, псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом, спондилоартропатиями и получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало таковую в итальянской популяции (9,7%). В шведской когорте больных васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированным васкулитом — ААВ), частота гриппа и осложнявшей его пневмонии также значимо преобладала над популяционной [относительный риск (ОР) 3,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,2–4,8] [19].

Применение субъединичной трехвалентной вакцины против сезонного гриппа у больных ИВРЗ повлекло за собой снижение частоты данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальности [20–22]. Данная вакцина была иммуногенной у больных РА, СКВ, ААВ, ССД и ПсА при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая ритуксимаб (РТМ) [23, 24]. Несмотря на то что временная отмена МТ, по-видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [25], комитет экспертов не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

Иммуногенность моновалентной вакцины против пандемического гриппа у больных ИВРЗ (преимущественно РА и СКВ), включая пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, была снижена по сравнению с популяцией. Однако концентрация постиммунизационных антител достигала приемлемого уровня в большинстве случаев [26–28], кроме больных, получавших РТМ и абатацепт [29, 30]. Повторная (бустерная) доза вакцины приводила к повышению серопротекции до уровней, сопоставимых с показателями здорового контроля [27, 30].

В абсолютном большинстве исследований применение сезонной и пандемической гриппозных вакцин не приводило к обострению фонового ИВРЗ, а частота и тяжесть НР были сопоставимы с таковыми в контроле [27–32].

Риск пневмококковой инфекции особенно высок для больных ИВРЗ. По данным крупного когортного американского исследования [33], для больных РА максимальная частота госпитализаций, связанных с СИ, была обусловлена пневмонией — 37%. При анализе административной базы данных страхового медицинского обслуживания РА и СКВ идентифицированы как факторы риска пневмонии, а также иных инвазивных пневмококковых болезней (ИПБ). По сравнению со здоровым контролем, относительный риск пневмококковой пневмонии составил 4,4 (95% ДИ 3,8–5,2) для больных РА и 4,3 (95% ДИ 3,8–4,7) для СКВ. Максимальный риск развития ИПБ, составивший 7,1 (95% ДИ 4,9–10,1), выявлен у больных в возрасте 18–49 лет [34]. В работе британских исследователей [35] показан следующий риск развития ИПБ при ИВРЗ: СКВ и узелковый полиартериит — по 5,0, ССД — 4,2, синдром Шегрена — 3,2, РА — 2,5.

На сегодняшний день доступны 23-валентная пневмококковая полисахаридная (ППВ-23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная (ПКВ-13) вакцины.

В ретроспективном исследовании, включавшем 152 больных РА, получавших МТ, показано, что среди не вакцинированных от пневмококковой инфекции пациентов риск развития пневмонии возрастал в 9,7 раза по сравнению с вакцинированными [36]. Высокая иммуногенность и безопасность ППВ-23 продемонстрирована при РА, СКВ и других ИВРЗ [37–40], в том числе в исследованиях, выполненных в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой [41–44].

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) [45], федеральными клиническими рекомендациями Российской Федерации [46], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с ПКВ-13, после которой (не менее чем через 8 нед) может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 — через 5 лет. Однако подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического круга представляется недостаточно обоснованным, что требует дальнейшего изучения и подтверждения его целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности ПКВ у больных ИВРЗ на фоне проводимой терапии. Так, по имеющимся данным, назначение 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) больным РА не обеспечивает должного поствакцинального ответа через 1,5 года после иммунизации. Кроме того, МТ, являющийся препаратом выбора для больных РА, значимо снижает уровень гуморального ответа у этих пациентов после их иммунизации ПКВ-7 и ПКВ-13 [47, 48]. Голландскими учеными показано [49], что иФНО α , являющиеся препаратами выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа и, таким образом, блокируют путь реализации профилактического действия всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13. При этом Т-независимый гуморальный ответ (в том числе на ППВ-23) блокируется в значительно меньшей степени [49]. Отсутствие значимого ингибирующего влияния иФНО α на иммуногенность ППВ-23 у больных РА подтверждено другими авторами [50], в том числе в нашей работе [51]. Французские исследователи [52] показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при назначении ППВ-23 в отдельности. Отмечено ухудшение иммунного ответа после ПКВ-13 у больных системными васкулитами на фоне терапии азатиоприном, циклофосфаном или МТ [53].

По мнению экспертов EULAR, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать для большинства больных ИВРЗ. В то же время, как подчеркивают авторы, «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость».

У больных РА и СКВ продемонстрирован удовлетворительный иммунный ответ на противостолбнячную вакцину, сопоставимый с таковым в здоровом контроле [54, 55]. Подобный эффект наблюдали у больных РА, получавших иммуносупрессивные препараты [39, 56], в том числе

РТМ, за 24 нед до назначения вакцины [57]. Однако, по мнению экспертов, в случаях высокой вероятности контакта со столбнячной инфекцией больных, получающих анти-В-клеточную терапию, учитывая данные других исследований, целесообразна пассивная иммунизация противостолбнячным иммуноглобулином.

Вакцинация против вирусного гепатита А (ВГА) показана серонегативным по ВГА больным ИВРЗ, путешествующим по эндемичным регионам или проживающим в них. В отличие от выраженной иммуногенности у здоровых лиц, однократная доза ВГА-вакцины, по-видимому, не обеспечивает достаточную иммунную защиту при РА [58] и у больных, получающих иммуносупрессивную терапию [59]. Этим пациентам рекомендуются повторная ВГА-вакцинация через 6 мес и определение уровней поствакцинальных антител.

Вакцинацию против вирусного гепатита В (ВГВ) назначают только серонегативным по ВГВ больным ИВРЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, наличие инфицированных домочадцев, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

По данным систематического обзора, относительный риск НЗ-инфекции у больных ИВРЗ повышен в 2,9 раза по сравнению с популяцией. Максимальная частота развития данной инфекции отмечается при СКВ и дерматомиозите/полимиозите (18,9 и 5,1 на 1000 пациенто-лет соответственно) [60]. С учетом этого, а также принимая во внимание данные двух крупных исследований по эффективности и безопасности иммунизации более 450 тыс. больных ИВРЗ (в том числе 633 случая терапии ГИБП, преимущественно иФНОα) [61, 62], для этих пациентов может рассматриваться применение живой вакцины против НЗ-инфекции. Важно отметить, что в марте 2018 г. в Европе была лицензирована рекомбинантная субъединичная вакцина против НЗ-инфекции (Shingrix), которая после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных ИВРЗ.

Вакцинация против желтой лихорадки для больных ИВРЗ в целом не показана вследствие риска индукции активной инфекции. В случае необходимости поездки в эндемичный регион (или при проживании в нем) больным ИВРЗ перед вакцинацией рекомендуется временно прекратить терапию иммуносупрессивным средством на определенный срок с учетом фармакокинетики препарата.

Инфекция, вызванная ВПЧ, при СКВ встречается чаще (12–30%), чем при других ИВРЗ [60]. Установлено, что наличие СКВ само по себе является независимым предиктором развития ВПЧ-инфекции, повышая риск последней в 2,2–2,7 раза [63, 64]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь нарастающей распространенности ВПЧ при СКВ с применением высоких кумулятивных доз

ГК, а также азатиоприна и циклофосфида [64–66]. В ходе крупных популяционных исследований показана высокая иммуногенность и безопасность ВПЧ-вакцины у девушек и женщин с фоновыми аутоиммунными заболеваниями. Исследование случай-контроль, посвященное ВПЧ-вакцинации больных СКВ, продемонстрировало одинаковую частоту обострений в вакцинированной и невакцинированной группах пациенток [67–69]. По данным крупного когортного исследования, выполненного в Швеции, значимых ассоциаций ВПЧ-вакцинации с обострением фонового аутоиммунного заболевания не выявлено [70].

Проживающие с больными ИВРЗ иммунокомпетентные родственники могут быть иммунизированы инаktivированными и живыми вакцинами в соответствии с национальными рекомендациями. Исключением является пероральная вакцина против полиомиелита — из-за риска (хотя и минимального) трансмиссии возбудителя, содержащегося в вакцине, от носителя к иммунокомпрометированному больному ИВРЗ. Пациенты с высокой степенью иммуносупрессии должны избегать контактов с новорожденными, вакцинированными против ротавирусной инфекции, как минимум в течение 4 мес после иммунизации. Этим больным также рекомендуется не контактировать с лицами, у которых имеются поражения кожи, развившиеся после НЗ-вакцинации.

Показано, что иФНОα, исключая цертолизумаба пэгол, могут проникать через плаценту и определяться в крови новорожденных вплоть до 6 мес [71–73]. Поэтому у детей, рожденных от матерей, которые получали иФНОα во второй половине беременности, следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни [74–76]. Если женщина получала указанные препараты в срок до 22 нед беременности, вакцинация новорожденных осуществляется в соответствии со стандартными протоколами, включая использование живых вакцин [77].

В заключение эксперты EULAR подчеркивают, что в эпоху персонифицированной медицины необходимы дальнейшие исследования, призванные оптимизировать стратификацию индивидуального риска инфекции у больных ИВРЗ. Результаты этих исследований в ближайшем будущем позволят решать вопросы вакцинопрофилактики с максимальной пользой для каждого конкретного больного ИВРЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019;(9):86-91 [Buhanova DV, Belov BS,

Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI V.A. Nasonova RIR). *Meditinsky Sovet*. 2019;(9):86-91 (In Russ.)). doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91

2. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, 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
3. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Moller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017 Nov;46(6):446-53. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774
4. Loubet P, Kerneis S, Groh M, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015;33(31):3703-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012
5. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4
6. Ribeiro ACM, Guedes LKN, Moraes JCB, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2144-7. doi: 10.1136/ard.2011.152983
7. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):586-90 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):586-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-586-590
8. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, et al. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(6):733-44. doi: 10.3899/jrheum.170710
9. Winthrop KL, Silverfield J, Raciewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
10. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, et al. Longterm efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2016;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397
11. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816
12. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637
13. Miyamoto M, Ono E, Barbosa C, et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(7):736-44. doi: 10.1177/0961203310397409
14. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):144-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken436
15. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449-56. doi: 10.1001/jama.2013.6768
16. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158
17. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359-65. doi: 10.3109/03009742.2012.670729
18. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64(5):299-306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299
19. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1468-75. doi: 10.3899/jrheum.160909
20. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis*. 2002;35(4):370-7. doi: 10.1086/341403
21. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817. doi: 10.1038/srep37817
22. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):445-50. doi: 10.3109/03009742.2013.788733
23. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75-81. doi: 10.1002/art.25033
24. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072
25. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222
26. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1121-7. doi: 10.1002/acr.21948
27. Gabay C, Bel M, Combescure C, et al. Impact of synthetic and biologic disease modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1486-96. doi: 10.1002/art.30325
28. Milanetti F, Germano V, Nisini R, et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):287-94. doi: 10.1111/cei.12292
29. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immunemediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology*. 2012;51:695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389
30. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R2. doi: 10.1186/ar4427
31. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):1062-7. doi: 10.1002/acr.20465
32. Miossi R, Fuller R, Moraes JC, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):129-34. doi: 10.6061/clinics/2013(02)OA02

33. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):990-7. doi: 10.1002/acr.22281
34. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
35. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Commun Health*. 2012;66(12):1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
36. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289-91. doi: 10.1136/ard.2010.144451
37. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24:511-6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743
38. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:149. doi: 10.1186/s13075-015-0662-x
39. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
40. Rezende RPV, Ribeiro FM, Albuquerque EMN, et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016;25:1254-9. doi: 10.1177/0961203316636472
41. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-4 [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):401-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-401-404
42. Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):433-8 [Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):433-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-433-438
43. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 Suppl 2:785-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
44. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 Suppl 2:336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9. doi: 10.1111/ajt.12073
46. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
47. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 4;15(1):R1. doi: 10.1186/ar4127
48. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017 Feb 7;35(6):903-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068
49. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1037-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201270
50. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine Baltimore*. 2015;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184
51. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕИ и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-80 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
52. Grabar S, Groh M, Bahaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35(37):4877-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094
53. Nived P, Nagel J, Saxne T, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine*. 2017 Jun 22;35(29):3639-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044
54. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1987;68(3):562-9.
55. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
56. Bingham CO 3rd, Winthrop KL, Yang L, et al. BAFF inhibition does not significantly impair immunization responses in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:347. doi: 10.1186/s13075-015-0867-z
57. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:64-74. doi: 10.1002/art.25034
58. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, openlabel, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:134-42. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.01.005
59. Van den Bijllaardt W, Siers HM, Timmerman-Kok C, et al. Seroprotection after hepatitis A vaccination in patients with drug-induced immunosuppression. *J Travel Med*. 2013;20:278-82. doi: 10.1111/jtm.12050

60. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041
61. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308:43-9. doi: 10.1001/jama.2012.7304
62. Yun H, Xie F, Baddley JW, et al. Longterm effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1083-7. doi: 10.3899/jrheum.160685
63. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335-40. doi: 10.1007/s00296-012-2426-0
64. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. The impact of glucocorticoids and anti-CD20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics*. 2013;68:1475-80. doi: 10.6061/clinics/2013(12)01
65. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
66. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus*. 2017;26:944-51. doi: 10.1177/0961203316686708
67. Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393
68. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. The safety and immunogenicity of quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2017;35:2642-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001
69. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2018;36:3301-7. doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.056
70. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med*. 2016;280(6):618-26. doi: 10.1111/joim.12535
71. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002
72. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
73. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):341-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.004
74. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92, quiz e24. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011
75. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04617.x
76. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology*. 2010;49:2225-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq185
77. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840

Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как?

Лесняк О.М.^{1,2}, Гладкова Е.Н.^{1,2}, Ершова О.Б.³, Скрипникова И.А.⁴, Аношенкова О.Н.^{5,6}, Ахвердян Ю.Р.⁷, Белова К.Ю.³, Белоусова И.Б.⁸, Большакова Е.В.³, Древал А.В.⁹, Заводовский Б.В.⁷, Ильин М.В.³, Косматова О.В.⁴, Крюкова И.В.⁹, Латфуллин А.А.¹⁰, Лейкаускене Е.А.¹¹, Леонова Н.В.¹¹, Максимова Ю.В.⁵, Мягкова М.А.⁴, Новиков В.Е.⁴, Нуриев А.Р.¹⁰, Полякова Е.Ю.⁹, Полякова Ю.В.⁷, Сивордова Л.Е.⁷, Тавлуев В.А.⁵, Шавалиева Л.Р.¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ООО «Макс и К» Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ⁷ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия; ⁸Клиническая больница № 101 – филиал ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр ФМБА» в г. Лермонтове, Лермонтово, Россия; ⁹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ¹⁰ООО «БАРСМЕД», Казань, Россия; ¹¹ООО «Медицинская многопрофильная клиника «Антуриум»», Барнаул, Россия; ¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30; ³150000, Ярославль, Революционная ул., 5; ⁴101990, Москва, Петроверигский пер., 10; ⁵634021, Томск, пр. Фрунзе, 172/3; ⁶634050, Томск, Московский тракт,

Цель исследования — анализ клинической и организационной целесообразности использования различных порогов вмешательства для российской популяции.

Материал и методы. Расчет вероятности переломов с использованием российской модели FRAX проводился на выборке из 3866 женщин в постменопаузе, жительниц 6 городов Российской Федерации. Были проанализированы различные пороги вмешательства, в том числе фиксированный (20% для основных переломов и 3% для переломов бедра), возраст-зависимые (европейский и российский), а также альтернативные модели. Оценивалась доля женщин, подлежащих терапии, при использовании различных порогов вмешательства.

Результаты и обсуждение. Анализ эффективности порогов показал, что наименее целесообразным по отношению к сформированной выборке был «европейский порог», поскольку при его использовании лечению подлежало более половины женщин (53,6%), при этом подавляющее большинство пациенток (90%) — младших возрастных групп (50–54 года). Очень похожими между собой оказались результаты анализа эффективности применения фиксированного порога (в контексте рекомендаций Национального фонда остеопороза США — NOF) и возраст-зависимого порога для России (в контексте национальных клинических рекомендаций). Использование подхода NOF в нашей выборке позволило идентифицировать в популяции 47,8% женщин в постменопаузе как подлежащих лечению остеопороза. Их доля увеличивалась с 29,6% в возрасте 50–54 лет до 80,6% в возрасте 85 лет и старше. Альтернативные варианты анализа возраст-зависимых порогов, когда перелом рассматривался не как фактор риска будущих переломов, а как клиническое проявление заболевания, достаточное для того, чтобы пациентке рекомендовать лечение без подсчета FRAX, показали большую эффективность. Однако при их использовании остается недостаточно высокой доля лиц старшего возраста, подлежащих лечению. В связи с этим сохраняется потребность в поиске более адекватного применения существующего порога вмешательства, либо разработки нового, например гибридного, варианта возраст-зависимого порога.

Ключевые слова: остеопороз; лечение; переломы; оценка риска.

Для ссылки: Лесняк ОМ, Гладкова ЕН, Ершова ОБ и др. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):626–635.

THE TEN-YEAR PROBABILITY OF FRACTURES WITH THE FRAX TOOL: WHICH THRESHOLD FOR INTERVENTION TO BE USED AND HOW?

Lesnyak O.M.^{1,2}, Gladkova E.N.^{1,2}, Ershova O.B.³, Skripnikova I.A.⁴, Anoshenkova O.N.^{5,6}, Akhverdyan Yu.R.⁷, Belova K.Yu.³, Belousova I.B.⁸, Bolshakova E.V.³, Dreval A.V.⁹, Zavadovsky B.V.⁷, Ilyin M.V.³, Kosmatova O.V.⁴, Kryukova I.V.⁹, Latfullin A.A.¹⁰, Leikauskene E.A.¹¹, Leonova N.V.¹¹, Maksimova Yu.V.⁵, Myagkova M.A.⁴, Novikov V.E.⁴, Nuriev A.R.¹⁰, Polyakova E.Yu.⁹, Polyakova Yu.V.⁷, Sivordova L.E.⁷, Tavluiev V.A.⁵, Shavaliyeva L.R.¹⁰

Objective: to analyze the clinical and organizational feasibility of using different intervention thresholds for the Russian population.

Subjects and methods. The probability of fractures using the Russian FRAX model was calculated on a sample of 3,866 postmenopausal female residents from 6 cities of the Russian Federation. Different intervention thresholds, including fixed (20% for major fractures and 3% for hip fractures), age-dependent (European and Russian) ones, as well as alternative models, were analyzed. The proportion of women to be treated was estimated using different intervention thresholds.

Results and discussion. The analysis of the effectiveness of the thresholds showed that the European threshold was the least appropriate one for the formed sample, since more than half (53.6%) of the women to be treated using the threshold, while the vast majority (90%) of the patients were in the younger age groups (50–54 years). There were very similar results of the effectiveness analysis of the fixed threshold (according to the USA National Osteoporosis Foundation — NOF) recommendations and that of the age-dependent threshold for Russia (in the context of the national clinical recommendations). Using the NOF approach in our sample could identify 47.8% of the postmenopausal women to be treated for osteoporosis. Their proportion rose from 29.6% of the patients aged 50–54 years to 80.6% of those aged 85 years and older. The alternative analyses of age-dependent thresholds showed great effectiveness when the fracture was considered not as a risk factor for future fractures, but as a clinical disease manifestation that was sufficient to recommend that the patient should be treated without FRAX counting. However, with their use, the proportion of older people to be treated remains not high enough. In this connection, there remains a need to search for the more adequate application of the existing intervention threshold or to develop a new, for example, hybrid variant of the age-dependent threshold.

Keywords: osteoporosis; treatment; fractures; risk assessment.

For reference: Lesnyak OM, Gladkova EN, Ershova OB, et al. The ten-year probability of fractures with the FRAX tool: which threshold for intervention to be used and how? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):626–635 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-626-635

2; *400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76; *357341, Лермонтов, ул. Ленина, 26; *129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; *420101, Казань, ул. Хусаина Мавлютова, 2; *656043, Барнаул, проспект Социалистический, 17

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; ³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁴National Medical Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵ООО «Max and K», Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia; ⁶Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ⁷A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia; ⁸Lermontov Town Clinical Hospital One Hundred and One, Branch of the North Caucasian Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency, Lermontov, Russia; ⁹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ¹⁰ООО «BARS MED», Kazan, Russia; ¹¹ООО «Anthurium» Multidisciplinary Medical Clinic, Barnaul, Russia ¹⁴1, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ¹⁵30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068; ¹⁶5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ¹⁷10, Petroverigsky Lane, Moscow 101990; ¹⁸172/3, Frunze Pr., Tomsk 634021; ¹⁹2, Moskovsky Road, Tomsk 634050; ²⁰76, Zemlyachka St., Volgograd 400138; ²¹26, Lenin St., Lermontov 357341; ²²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110; ²³2, Khusain Mavlyutov St., Kazan 420101; ²⁴17, Sotsialisticheskyy Prospekt, Barnaul 656043

Контакты:

Ольга Михайловна Лесняк;
olga.m.lesnyak@yandex.ru

Contact: Olga Lesnyak;
olga.m.lesnyak@yandex.ru

Поступила 20.08.19

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, которое характеризуется повышенной хрупкостью костной ткани, обусловленной снижением массы кости и нарушением ее микроархитектоники [1]. В России ОП страдают каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина в возрасте старше 50 лет [2]. Переломы, вызванные ОП, сопровождаются тяжелыми последствиями в виде снижения качества жизни, больших финансовых затрат, а зачастую и смертности [1]. Наиболее тяжелые из них — переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБ) — шейки и чрезвертельные, а также переломы позвонков. В связи с этим выявление пациентов с высоким риском переломов — приоритетная задача здравоохранения. В свою очередь, требуется понимание, какой уровень риска можно считать достаточно высоким для того, чтобы терапевтическое вмешательство было целесообразным. Оценка минеральной плотности кости (МПК) с помощью денситометрии — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) — долгое время была единственным инструментом определения риска переломов и принятия решения о начале терапии. Однако на основании измерения МПК невозможно идентифицировать всех пациентов с высоким риском переломов, которые могут возникать при остеопении или даже нормальной костной массе [3, 4]. Причиной является тот факт, что ОП — мультифакториальное заболевание, в развитии которого играют роль и другие факторы риска (ФР), не зависящие от МПК (возраст, пол, индекс массы тела — ИМТ — и т. д.) [5].

Разработанный Всемирной организацией здравоохранения и используемый в мировой практике с 2008 г. алгоритм расчета 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) позволяет определить вероятность возникновения перелома у конкретного пациента с учетом его возраста, сопутствующих состояний, наличия клинических ФР с использованием МПК шейки бедренной кости или без нее. Алгоритм FRAX® рассчитывает 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов (ООП): проксимального отдела бедренной кости, позвонков, дистального отдела предплечья и плечевой кости — и отдельно вероятность ППОБ. Для каждой страны разрабатывается своя модель на основе данных об эпидемиологии переломов и продолжительности жизни населения [5]. Создана модель FRAX® и для Российской Федерации [6, 7].

В зависимости от особенностей системы здравоохранения, распространенности ОП и связанных с ним переломов, а также желания государства оплачивать лечение ОП

для предупреждения его осложнений в каждой стране принимается так называемый «порог терапевтического вмешательства». Этот порог определяет уровень риска переломов, при котором рекомендовано начинать терапию ОП с целью предупреждения осложнений. Наибольшее значение порога вмешательства имеет тогда, когда государство оплачивает лечение тех своих граждан, риск переломов у которых превышает определенный уровень, поскольку позволяет принимать не только клинически, но и экономически обоснованное решение о начале терапии.

В странах, внедривших в клиническую практику алгоритм FRAX®, используются различные подходы к формированию порога терапевтического вмешательства, которые определяются как клинической целесообразностью, так и возможностью компенсации затрат на лечение ОП государством и страховыми компаниями и доступностью проведения DXA. К примеру, в Канаде и США для инициации терапии у мужчин и женщин используется фиксированный порог вмешательства на уровне 10-летнего риска ООП 20% и ППОБ 3% [8, 9]. В Японии и Швеции порог по 10-летнему риску ООП составляет 15% [10, 11].

Однако применение любого фиксированного порога вмешательства в качестве скрининговой технологии выявления людей, нуждающихся в терапии ОП, приводит к тому, что основной целевой группой для терапии будут являться пациенты старших возрастных групп с высоким риском переломов FRAX®, при этом лечение будет получать лишь незначительная доля пациентов молодого возраста [12]. Национальный фонд остеопороза США (National Osteoporosis Foundation — NOF) рекомендует свой фиксированный порог использовать только в клиническом контексте. Согласно его рекомендациям, лечение ОП должно начинаться в следующих трех группах пациентов: 1) у перенесших ППОБ и/или перелом позвонков без подсчета FRAX® и проведения DXA; 2) у имеющих Т-критерий в позвоночнике или бедре в зоне ОП $-2,5$ стандартного отклонения (СО) и менее; 3) при превышении порога вмешательства при подсчете FRAX®, который оценивается только у людей, имеющих остеопению по результатам DXA [8]. Следует подчеркнуть, что оба значения фиксированных порогов вмешательства, 20% для ООП и 3% для ППОБ, были получены в ходе экономического анализа, специфичного для США [13], и поэтому их автоматический перенос на другие страны без соответствующей переоценки является некорректным.

В ряде стран применяется так называемый «возраст-зависимый» порог, где для ка-

ждой возрастной группы используются свои значения FRAX®, являющиеся основанием для назначения терапии [12]. В основе его разработки лежит тот факт, что у любого пациента в возрасте старше 50 лет принято инициировать лечение ОП после перенесенного низкоэнергетического перелома. Было бы разумно, если бы при таком же уровне риска лечение назначалось и пациентам без перелома в анамнезе, но имеющим другие ФР. Таким образом, в качестве порога терапевтического вмешательства принимается уровень риска у пациента, перенесшего перелом при отсутствии других ФР. Поскольку в каждой возрастной группе риск повторных переломов отличается, кривая графика изменяется с возрастом. В европейских клинических рекомендациях в качестве примера приведен усредненный порог вмешательства, построенный на данных шести стран («европейский порог») [3]. В Великобритании в качестве альтернативы возраст-зависимому порогу также предложена гибридная модель, где возраст-зависимый порог применяется до 70 лет, а для пациентов более старшего возраста он установлен на уровне 20,3% и является фиксированным. Это привело к увеличению доли женщин в возрасте от 70 до 90 лет, подлежащих лечению ОП, с 45,1 до 52,9%, и, что более важно, вдвое больше женщин, еще не имевших перелома, стали получать лечение (15,4% по сравнению с 7,7%) [14].

Таким образом, принятие решения о пороге вмешательства на основании значения FRAX® должно быть уникальным для каждой конкретной страны и основываться на рациональном сочетании клинической целесообразности и экономической эффективности вмешательства. Принятый в стране порог вмешательства должен быть подвергнут дальнейшему анализу с учетом клинической, экономической и организационной перспективы.

В Российской Федерации разработан возраст-зависимый порог терапевтического вмешательства, основанный на принципе, описанном выше [12] (рис. 1). Немногочисленные оценки эффективности его использования продемонстрировали недостаточную удовлетворенность исследователей. Так, в эпидемиологическом исследова-

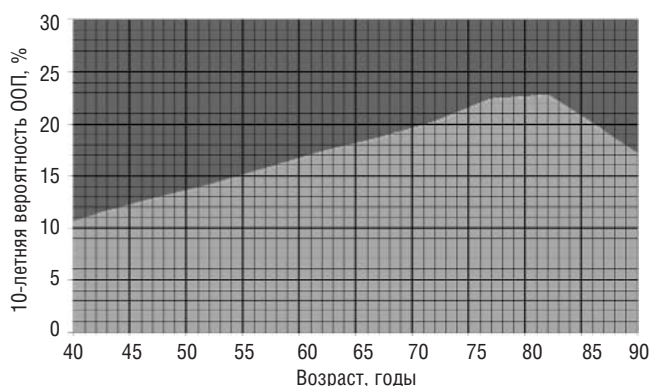


Рис. 1. Возраст-зависимая модель порога терапевтического вмешательства, основанная на 10-летней вероятности ООП по FRAX®, специфичная для Российской Федерации. Если 10-летняя вероятность для женщины определенного возраста попадает в «зеленую» (светлую) зону, терапевтическое вмешательство не требуется, если в «красную» (темную) зону – ей показано лечение ОП с целью снижения риска перелома

нии И.А. Скрипниковой и соавт. [15], в которое были включены женщины и мужчины в возрасте 40–70 лет из 8 городов Российской Федерации, была показана невысокая прогностическая значимость российской модели FRAX®. О.А. Никитинской и соавт. [16] при 10-летнем наблюдении 224 женщин в постменопаузе были определены диагностические возможности различных моделей FRAX® в прогнозировании переломов, включая этот порог, и была продемонстрирована их низкая чувствительность в оценке риска переломов. Вместе с тем возраст-зависимый порог, разработанный для Европейского союза [17], а также фиксированные пороги в 20; 16 и 12,5% риска ООП не имели преимуществ перед российским возраст-зависимым порогом. Для авторов это послужило основанием для вывода, что в настоящее время последний остается наиболее оптимальным способом для принятия решения об инициации терапии ОП на основании оценки 10-летнего абсолютного риска перелома по FRAX®.

Вместе с тем нередко российскими врачами используются фиксированные пороги в 20% по 10-летней вероятности ООП и 3% – по 10-летней вероятности ППОБ, причем эти пороги обычно применяются в ином контексте, чем в США, без учета перенесенного перелома, а зачастую и данных денситометрии. Также без предварительной оценки в федеральных клинических рекомендациях предлагается использовать в Российской Федерации «европейский порог» вмешательства [5].

Таким образом, необходимо продолжить анализ различных порогов терапевтического вмешательства для выбора наиболее оптимальных для России с клинической и организационной точек зрения, что и определило цель настоящего исследования.

Материал и методы

Формирование выборки. Нами проведено многоцентровое одномоментное исследование женщин в постменопаузе, не получавших антиостеопоротической терапии. Материалом для исследования послужили выборки, приближенные к популяционным, предоставленные шестью медицинскими организациями различных регионов Российской Федерации. Для того чтобы невероятная выборка была максимально приближена к популяционной, в исследование включались те центры, где есть оборудование для DXA и куда пациенты обращаются для диагностики ОП без предварительного осмотра специалистом, преимущественно самостоятельно или по направлению врача поликлиники.

Анализ порогов терапевтического вмешательства. Подсчет абсолютного 10-летнего риска ООП (проксимальный отдел бедра, позвонки, дистальный отдел предплечья и плечевая кость) и ППОБ был проведен с помощью русскоязычной версии программы FRAX® на сайте www.shef.ac.uk/FRAX с учетом клинических факторов и МПК шейки бедренной кости.

Были проанализированы несколько вариантов порогов вмешательства, основанных на оценке 10-летней вероятности перелома:

1. Усредненный возраст-зависимый порог для ООП, предложенный для стран Европейского союза («европейский порог») [3, 6].
2. Фиксированные 20% порог для ООП и 3% порог для ППОБ, предложенные NOF. Следует подчеркнуть, что

подсчет FRAX® используется в США и Канаде в качестве дополнения к клинической информации и результатам денситометрии. FRAX® подсчитывается только у пациентов без указания на перенесенный в анамнезе перелом проксимального отдела бедренной кости и/или позвоночника, у которых по данным денситометрии выявляется не ОП (являющийся самостоятельным показанием к началу лечения), а остеопения [8].

3. Возраст-зависимый порог вмешательства, предложенный для Российской Федерации (см. рис. 1). При этом анализировались следующие варианты его применения:

Вариант 1. Указание на переломы в анамнезе при подсчете FRAX® рассматривалось в качестве одного из ФР будущих переломов.

Вариант 2. Идентификация пациента для вмешательства проводилась на основании варианта 1, дополненного возраст-зависимым порогом по ППОБ (рис. 2). Лечение должно быть инициировано при превышении порога вмешательства либо по ООП, либо по ППОБ.

Вариант 3. Поводом для начала терапии является перенесенный перелом и/или ОП по данным DXA, что согласуется с подходом, принятым в федеральных клинических рекомендациях по остеопорозу [6]. При этом FRAX® подсчитывается только у пациентов без переломов в анамнезе и не имеющих ОП по данным денситометрии, что по сути очень похоже на рекомендации NOF [8].

Вариант 4. Перенесенные пациенткой переломы считаются основанием для инициации лечения вне зависимости от величины риска по FRAX®, и последний учитывался только у пациенток, не имевших в анамнезе переломы, т. е., в отличие от существующих федеральных рекомендаций [6], результат денситометрии не являлся единственным основанием для начала лечения, а трактуется как один из ФР при подсчете FRAX®.

Вариант 5. Это модификация варианта 4, в которой в качестве показания для начала лечения без подсчета FRAX® учитывались перенесенные ранее переломы только у женщин начиная с возраста 65 лет, остальным подсчитывался FRAX®.

При каждом пороге рассчитывалась доля женщин, превышавших интервенционный порог, в целом и отдельно по возрастным группам с 5-летним интервалом.

Ожидаемое число переломов у женщин, подлежащих лечению, рассчитывалось исходя из средней величины 10-летней вероятности ООП в конкретной группе. С целью оценки влияния различных алгоритмов лечения на динамику числа переломов при подсчете предполагалось, что лечение ОП в течение 10 лет приводит к снижению относительного риска на 30% [13, 18]. Также подсчитывалось число женщин, которых необходимо было пролечить для предотвращения одного перелома (ЧБНЛ).

ЧБНЛ (NNT — number needed to treat) рассчитывалось по формуле:

$$1 \text{ ЧБНЛ} = 1/\text{CAP},$$

где CAP (снижение абсолютного риска) — показатель того, на сколько изменилась частота исхода или терапевтическая польза:

$$\text{CAP} = \frac{\text{Исходы в основной группе, \%} - \text{Исходы в контрольной группе, \%}}{\text{Исходы в основной группе, \%} - \text{Исходы в контрольной группе, \%}}$$

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) исследователями, не связанными с ведением анализируемой группы пациентов, для создания условий независимой оценки результатов. Полученные данные обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Количественные признаки предварительно исследовались на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$, признаки, отличающиеся от нормального распределения, — в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Качественные признаки представлены в виде долей — процентов и абсолютных чисел.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовался критерий Манна–Уитни. Анализ качественных признаков проводился при помощи таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Характеристика выборки. В исследование включено 3866 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 90 лет. Основные характеристики групп из каждого из шести центров представлены в табл. 1. Высокая доля пациентов с вторичным ОП отмечалась в центрах №5 (42,8%) и №6 (43,6%), однако при наличии результатов DXA этот показатель не оказывает влияния на величину риска переломов FRAX® [5], в связи с чем выборки были оставлены для последующего анализа.

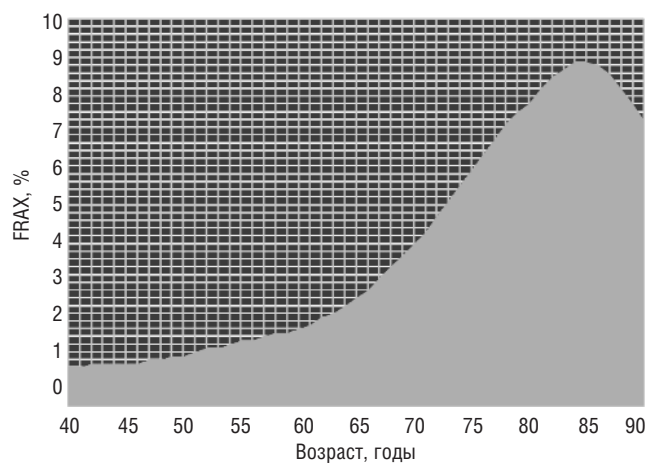


Рис. 2. Возраст-зависимая модель порога терапевтического вмешательства, основанная на 10-летней вероятности ППОБ по FRAX®, специфичная для Российской Федерации. Если 10-летняя вероятность для женщины определенного возраста попадает в «зеленую» (светлую) зону, терапевтическое вмешательство не требуется, если в «красную» (темную) зону — ей показано лечение ОП с целью снижения риска перелома

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика выборки

Характеристики группы	Центры						Итоговая выборка (6 центров)
	1	2	3	4	5	6	
Число исследованных женщин	1052	504	685	482	650	493	3866
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	62,0 [57; 68]	65,0 [60; 73]	66,0 [61; 72]	61,0 [58; 64]	63,0 [58; 70]	64,0 [59; 70]	63,0 [58; 69]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,2 [25,2; 31,5]	29,4 [26,4; 33,8]	26,2 [23,2; 29,1]	26,9 [24,5; 30,4]	26,7 [23,7; 29,7]	27,6 [24,6; 32,0]	27,5 [24,5; 31,1]
Риск ООП по FRAX®, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,4 [7,6; 14]	11,0 [8; 16]	14,0 [9,4; 18]	13,0 [9,0; 19,0]	12,5 [8,7; 17,3]	14,0 [9,8; 20]	12 [8,3; 17]
Риск ППОБ по FRAX®, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,4; 1,8]	1,1 [0,5; 2,8]	2,0 [1,0; 3,9]	1,3 [0,7; 2,6]	1,3 [0,5; 2,9]	2,3 [1,0; 5,3]	1,3 [0,6; 2,8]
ФР, %:							
перелом бедра у родителей	6,9	7,5	13,9	11,2	17,8	7,1	10,6
курение в настоящее время	2,2	4,4	2,9	4,4	2,9	4,1	3,2
глюкокортикоиды	2,9	5,6	2,2	5,0	11,7	5,5	5,2
ревматоидный артрит	2,2	3,0	1,0	4,2	8,2	5,1	3,7
вторичный ОП	6,8	15,1	2,6	0,4	42,8	43,6	17,1
алкоголь ≥3 единиц в день	0,0	0,2	0,3	0,0	0,2	0,2	0,1
предшествующий перелом	30,4	35,9	39,7	14,7	44,3	36,5	33,9
ОП в шейке бедра по данным DXA	6,8	16,5	34,3	19,7	15,7	37,3	19,9

Уже имели перелом 33,9% женщин, включенных в анализ, при этом у 235 (17,4%) из них отмечены повторные переломы. Медиана 10-летнего риска ООП составила 12 [8,3; 17]%, а ППОБ — 1,3 [0,6; 2,8]%. Доля женщин с низким ИМТ (<20 кг/м²) в выборке составила 2,9%.

В табл. 2 приведены средние показатели риска ООП и ППОБ в различных возрастных группах в зависимости от факта перенесенного перелома. С возрастом риск ООП у перенесших перелом не увеличивался (средний риск у лиц моложе 65 лет — 18% и у лиц старше 65 лет — 18%), что объясняется высоким риском ООП в более молодых возрастных группах (особенность Российской Федерации за счет высокой частоты перелома дистального отдела предплечья у молодых женщин в постменопаузе [7]) и появлением конкурентного риска смерти у женщин 85 лет и старше. Риск ППОБ непрерывно повышался при наличии перелома в анамнезе до возраста 90 лет.

Анализ эффективности различных порогов вмешательства. Доля женщин, подлежащих лечению ОП при различных порогах вмешательства, приведена в табл. 3.

Наименее оправданным оказалось применение так называемого «европейского» возраст-зависимого порога, который при самой большой доле женщин в популяции, идентифицированных для лечения (более 50%), выявлял преимущественно лиц молодого возраста (90,4% женщин в возрасте 50–54 лет) при исключительно низкой доле в возрасте старше 80 лет (<5%). При этом средний 10-летний риск ООП у кандидатов на лечение был самым низким среди всех анализировавшихся порогов — 16,9%.

При применении фиксированных порогов в 20% по ООП и 3% по ППОБ в контексте клинических рекомендаций NOF общая доля женщин, подлежащих лечению, также приближалась к 50% при увеличении с возрастом процента женщин, идентифицированных для терапии от 29,6% в 50–54 года до 80,6% в возрасте 85 лет и старше.

Российский возраст-зависимый порог по ООП, когда переломы, перенесенные пациенткой, рассматривались при расчете FRAX® в качестве одного из ФР (вариант 1), идентифицировал для терапии самую низкую до-

Таблица 2 Десятилетний риск ООП и ППОБ по FRAX® в зависимости от возраста и факта перенесенного ранее перелома

Возрастные группы, годы	Численность возрастных групп, n	Средний риск по FRAX®, %					
		в общей группе		у женщин, перенесших переломы		у женщин с ОП по DXA (Т-критерий ≤-2,5 СО) без переломов в анамнезе	
		ООП	ППОБ	ООП	ППОБ	ООП	ППОБ
50–54	385	10,8	1,4	15,8	2,0	17,8	5,6
55–59	768	12,8	1,6	18,6	2,6	14,9	3,3
60–64	1018	13,8	1,8	19,4	2,9	16,9	3,4
65–69	819	13,8	2,2	18,8	3,4	16,4	4,0
70–74	392	15,3	3,4	19,5	4,7	17,3	5,2
75–79	320	16,1	4,8	20,7	6,6	17,0	5,7
80–84	128	16,5	5,6	19,2	6,4	17,5	7,4
85 и старше	36	13,9	5,5	16,6	7,0	14,4	6,0
Всего...	3866	13,8	2,4	19,1	3,8	16,6	4,4

Таблица 3 Сравнение долей (%) женщин, идентифицированных для лечения ОП при различных порогах вмешательства

Возрастные группы, годы	«Европейский» возраст-зависимый порог	Фиксированные пороги 20% для ООП и 3% для ППОБ при использовании рекомендаций NOF	Возраст-зависимый порог по основным остеопоротическим переломам для России (см. рис. 2), варианты				
			1	2	3	4	5
			переломы как ФР	в сочетании с возраст-зависимым порогом для ППОБ	российские клинические рекомендации	переломы как показание к терапии, FRAX® рассчитывается только у женщин без переломов в анамнезе	переломы как показание к терапии только у женщин 65 лет и старше, FRAX® рассчитывается у женщин моложе 65 лет и в возрасте 65 лет и старше без переломов в анамнезе
50–54	90,4	29,6	19,7	28,3	33,0	30,4	20,0
55–59	76,8	39,3	26,4	32,6	43,0	38,5	26,3
60–64	59,7	43,3	21,8	29,5	44,9	38,9	23,9
65–69	40,8	48,1	20,9	24,9	48,0	40,3	40,3
70–74	32,4	61,7	19,9	23,7	58,9	50,8	50,8
75–79	18,4	67,5	19,4	22,8	60,6	49,4	49,4
80–84	4,7	81,3	17,2	19,5	71,1	58,6	58,6
85 и старше	0	80,6	25,0	16,7	77,8	55,6	55,6
Всего...	53,8	47,8	22,1	27,4	48,6	41,2	33,7

лю женщин — 22,1%, причем доля лиц, находившихся в зоне вмешательства, снижалась с возрастом. Надежда на то, что доля женщин старшего возраста будет увеличиваться, если дополнительно использовать возраст-зависимый порог вмешательства по ППОБ (*вариант 2*), не оправдалась: совместное использование этих двух порогов привело к небольшому увеличению доли идентифицированных женщин за счет более молодых возрастных групп.

При использовании возраст-зависимого порога в контексте современных национальных рекомендаций (в качестве альтернативы перенесенному перелому и ОП по денситометрии) [6] с учетом всех трех критериев (*вариант 3*) доля женщин, подлежащих вмешательству, приближалась к 50%, и распределение по возрастным группам было почти идентичным тому, что наблюдалось при фиксированном пороге 20% и 3% с несколько большей долей молодых и меньшей долей женщин старшего возраста.

Если переломы рассматривать не как ФР наряду с другими клиническими ФР, а как самостоятельное показание к началу лечения, в этом случае FRAX® рассчитывается только у пациентов без переломов (*вариант 4*). Наличие ОП по данным денситометрии при этом, наоборот, используется не как показание к лечению, а как один из ФР и учитывается при расчете FRAX®. Применение такого подхода к выявлению пациентов высокого риска привело к тому, что частота женщин, подлежащих лечению, несколько снизилась, но все равно превышала 40%, при этом сохранялась довольно высокая доля женщин в более молодом возрасте (38,5% в возрасте 55–59 лет).

И, наконец, если показанием к инициации лечения считать перенесенные в анамнезе переломы только у женщин, достигших возраста 65 лет и старше, а FRAX® подсчитывать у остальных (*вариант 5*), тогда лечению подлежат треть женщин с динамикой от 20% в возрасте

50–54 лет до 58,6% у 80–84-летних с последующим наибольшим снижением.

Эффективность различных интервенционных порогов представлена в табл. 4 в сравнении между собой и с вариантом начала терапии без использования порога вмешательства. В этот анализ не был включен показавший себя бесполезным «европейский порог» вмешательства. Отсутствие порога вмешательства подразумевало назначение терапии всем женщинам в постменопаузе начиная с 50 лет, независимо от риска переломов. Ожидаемое количество переломов в этой категории пациентов в течение следующих 10 лет составляет 136 на 1000 женщин, что эквивалентно 533 переломам для нашей выборки. При условии проведения антиостеопоротической терапии с эффективностью 30% будет предотвращено 159 переломов, при этом ЧБНЛ составит 24.

Пациенты с наиболее высокой вероятностью переломов были идентифицированы при использовании вариантов порога вмешательства 1, 2 и 5. При этих же вариантах было самым низким ЧБНЛ.

Обсуждение

Подсчет 10-летней вероятности переломов с использованием калькулятора FRAX® является дешевым и доступным способом оценки индивидуального риска ООП и отдельно ППОБ. Недавно опубликованное исследование, проведенное в Великобритании среди женщин 70–85 лет, продемонстрировало, что популяционный скрининг в этой возрастной группе, проведенный с помощью FRAX® и сопровождавшийся назначением лечения ОП у лиц с высоким риском переломов, за последующие 5 лет привел к статистически значимому снижению риска ППОБ на 28% в группе скринированных по сравнению с теми, кто получал обычную помощь [19].

Как в приведенном выше исследовании, так и в любых других условиях использования FRAX® реше-

Таблица 4 Эффективность различных порогов вмешательства у женщин 50 лет и старше в постменопаузе

Показатель	Отсутствие порога	Фиксированный порог: 20% по ООП и 3% по ППОБ	Российский возраст-зависимый порог по основным остеопоротическим переломам (см. рис. 1), варианты				
			1	2	3	4	5
Доля идентифицированных, %	100	26,8	22,1	27,4	48,6	41,2	33,7
Вероятность переломов у лиц, превысивших порог вмешательства, %	13,8	18,7	24,1	22,3	18,8	19,6	21,1
Вероятность переломов у лиц с риском ниже порога вмешательства, %	—	9,3	10,8	10,6	9,2	9,7	10,0
Прогнозируемое число пациентов с переломами в течение 10 лет на 1000 человек	138	187	241	223	188	196	211
Прогнозируемое число пациентов с переломами в исследуемой выборке	533	194	206	236	353	312	275
Число предотвращенных переломов на 1000 человек	41	56	72	67	56	59	63
Число предотвращенных переломов в исследуемой выборке	159	58	62	71	106	94	83
ЧБНЛ	24	18	14	15	18	17	16

Примечание: *Вариант 1.* Указание на переломы в анамнезе при подсчете FRAX® рассматривалось в качестве одного из ФР будущих переломов. *Вариант 2.* Одновременное применение порогов для ООП и ППОБ (см. рис. 1 и 2). *Вариант 3.* Лечение инициируется у пациентов с переломом в анамнезе и/или ОП по данным DXA без подсчета FRAX®. FRAX® подсчитывается только у пациентов без переломов в анамнезе и не имеющих ОП по данным DXA. *Вариант 4.* Лечение инициируется у пациентов с переломом в анамнезе, у остальных подсчитывается FRAX®. *Вариант 5.* Лечение инициируется у женщин в возрасте 65 лет и старше с переломом в анамнезе, у остальных подсчитывается FRAX®.

ние о назначении лечения принимается в том случае, когда риск для пациента признается достаточно высоким, чтобы это лечение было ему рекомендовано. Другими словами, его риск превышает некий порог, называемый порогом вмешательства. Пороги вмешательства при хронических заболеваниях устанавливаются с целью улучшения исходов при ограничении рисков и стоимости соответствующих способов лечения. Определение порога — это результат комплексного процесса, включающего, помимо прочего, учет таких факторов, как политика обеспечения медикаментами, доступность диагностического оборудования (в случае ОП это DXA), соотношение стоимости и эффективности различных медикаментов. Однако в первую очередь в основу принятия того или иного порога берется клиническая целесообразность. Разработчики FRAX® подчеркивают, что только после клинической оценки предлагаемого порога вмешательства следует приступить к его экономическому анализу [12]. Примером неадекватного применения экономического анализа является последняя рекомендация NICE, когда порог терапевтического вмешательства установлен на уровне 1% по ООП, поскольку дженерики бисфосфонатов очень дешевы. Однако это означает практически поголовное лечение женщин в возрасте старше 50 лет, что клинически совершенно не обосновано [17].

Целью данного исследования был анализ клинической и организационной целесообразности различных порогов вмешательства для российской популяции женщин в постменопаузе. При этом нас интересовала возможность применения FRAX® не только для скрининга популяции, но и в качестве технологии выявления случаев болезни (так называемая case-finding strategy). В первом случае низкоэнергетические переломы, служащие ведущим клиническим проявлением ОП, при подсчете FRAX® рассматриваются лишь как один из ФР будущих переломов наряду с другими клиническими ФР с учетом МПК или без нее. Во втором случае ОП диагностируется и лечение назначается либо на основании факта перенесенного низкоэнергетического перелома (без подсчета FRAX®) либо на основании высокого риска по

FRAX®, который определяется только у тех, кто не имел переломов в анамнезе. Именно такая стратегия выявления случаев болезни (по сути — диагностики ОП) изложена в федеральных клинических рекомендациях [5], а также в рекомендациях NOF [8]. И в тех, и в других рекомендациях есть еще третья группа пациентов, подлежащая лечению, — это лица с низкой МПК в зоне ОП (Т-критерий $\leq -2,5$ CO), у них FRAX® также не подсчитывается.

Для нашего исследования мы сформировали выборку из 3866 женщин в постменопаузе, жительниц 6 городов Российской Федерации. Это была выборка, приближенная к популяционной. В табл. 5 представлены данные ее сравнения с другими выборками женщин в постменопаузе, на которых проводилась оценка различных порогов вмешательства для FRAX®. В целом, выборки были сопоставимы, в том числе по доле женщин с переломами в анамнезе. Наша выборка отличалась от других лишь низкой частотой курения и злоупотребления алкоголем. Данными о величине МПК в позвоночнике у членов нашей выборки мы не располагали.

При анализе различных порогов вмешательства, включенных в данное исследование, мы полагали очень важными следующие требования к ним. В свое время в качестве диагностического был принят уровень Т-критерия $-2,5$ CO, поскольку эта величина идентифицирует примерно 30% женщин в постменопаузе как имеющих ОП при измерениях, произведенных в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости или предплечье. Это примерно соответствует риску перелома в этих отделах скелета в течение жизни [21]. По аналогии с этим наиболее оптимальным порогом мы считали тот, что идентифицировал примерно 30% женщин в постменопаузе как подлежащих лечению для снижения риска переломов. Ранее приближенные к этому цифры были получены при применении фиксированных порогов в 20% для ООП и 3% для ППОБ в рамках рекомендаций NOF (32,8%) [20] и возраст-зависимого гибридного порога для Великобритании (38,0–40,8%) [14].

Анализ различных порогов вмешательства показал, что самым неподходящим для анализируемой популя-

Таблица 5 Характеристика исследованной группы в сравнении с другими выборками женщин в постменопаузе, на которых проводился анализ FRAX®

Характеристики группы	Исследуемая выборка	О.А. Никитинская и соавт. [16]	Е. McCloskey и соавт. [14]	В. Dawson-Hughes и соавт. [20]
Число исследованных женщин	3866	224 (проспективная когорта с приема специалиста)	50 633 (симуляционная выборка)	885 (белые женщины из когорты NHANES)
ФР, %:				
низкий ИМТ	2,9	Неизвестно	1,0	Неизвестно
перелом бедра у родителей	10,6	13	6,2	12,0
курение	3,4	10	14,5	15,4
прием глюкокортикоидов	5,2	5	7,0	4,6
ревматоидный артрит	3,8	6,7	5,4	2,4
вторичный ОП	17,6	22*	17,9	**
алкоголь ≥3 единиц в день	0,1	0,9	10,6	5,7
предшествующий перелом	33,4	41,5	30,1	37,2
ОП в шейке бедра по данным DXA	19,2	47***	7,0****	9,6
ОП в позвоночнике по данным DXA	Неизвестно		Неизвестно	10,9

Примечание. * – ранняя менопауза; ** – не учитывался, так как всем проводилась денситометрия; *** – в позвоночнике и/или шейке бедра; **** – DXA выполнялась не всем женщинам, а только по показаниям.

ции с клинической и организационной точек зрения был порог, предложенный для европейских стран в соответствующих клинических рекомендациях [3], так как его использование привело к тому, что лечение ОП должно было быть назначено более чем половине женщин в возрасте 50 лет и старше. Из них подавляющее большинство – это женщины в постменопаузе из наиболее младших возрастных групп, тогда как доля женщин старше 80 лет, подлежащих лечению, при этом была ничтожно мала. Результаты этого анализа являются дополнительным подтверждением того положения, что пороги вмешательства должны быть индивидуальными для каждой страны и не могут автоматически переноситься из одной в другую [12].

Ранее применение фиксированного американского порога в 20% для ООП в России анализировалось в качестве инструмента сплошного скрининга с соответственно низкой эффективностью [16]. Между тем NOF рекомендует подсчитывать FRAX® иначе: только у пациентов без ППОБ и позвонков и не имеющих ОП по результатам денситометрии (т. е. при Т-критерии выше -2,5 СО) [8]. Этот подход в нашей выборке идентифицировал в популяции 47,8% женщин в постменопаузе как подлежащих лечению ОП при росте этой доли от 29,6% в возрасте 50–54 лет до 80,6% в возрасте 85 лет и старше. Очень похожей была и ситуация при применении российских федеральных клинических рекомендаций [6], хотя в последних используется возраст-зависимый порог (вариант 3).

При этом следует иметь в виду, что использование Т-критерия ≤ -2,5 СО в качестве интервенционного порога, постулируемое обеими рекомендациями, подвергается серьезной критике. Основным ее доводом является тот факт, что риск перелома при определенном значении МПК зависит от возраста [21, 22], поэтому Т-критерий всегда необходимо рассматривать в возрастном аспекте, т. е. при подсчете FRAX®, а не отдельно от него. Некорректность использования Т-критерия для инициации лечения ОП без учета других клинических ФР демонстрирует реанализ данных NHANES, проведенный J.A. Kanis и соавт. [23], показавшими, что средний 10-летний риск ООП у пациентов с Т-критерием в зоне

ОП составлял 17,3%, что ниже, чем у пациентов, перенесших переломы (19,0%). В нашем исследовании соответствующие значения были 16,6 и 19,1%; это подтверждает выводы о том, что Т-критерий ≤ -2,5 СО является диагностическим порогом, но не обязательно – интервенционным.

Анализ других вариантов порогов вмешательства на основе 10-летнего риска ООП показал, что применение возраст-зависимого порога в качестве скрининга, когда подсчет FRAX® производится у всех женщин в постменопаузе независимо от факта перенесенных ранее переломов (вариант 1), приводит к идентификации самой низкой доли женщин, но имеющих наибольший риск переломов (24,1%). Однако при этом нет увеличения доли женщин, подлежащих лечению, с возрастом. Вместе с тем, по нашему мнению, доля женщин, получающих лечение по поводу ОП, должна увеличиваться с возрастом, поскольку у пожилых увеличен не только риск падений (который не учитывается при подсчете FRAX®), но и риск наиболее тяжелых проявлений ОП – ППОБ и переломов позвонков. Вместе с тем, если начать лечить большое число женщин в первые годы после наступления менопаузы, следует ожидать, что это лечение должно быть длительным. К настоящему времени недостаточно информации об эффективности и переносимости продолжительной, более 10 лет, антиостеопоротической терапии. Важно также, что с увеличением продолжительности лечения растет число осложнений, таких как атипичный перелом бедра или остеонекроз челюсти. Для примера, в упомянутой выше выборке NHANES при применении фиксированных порогов NOF [20] доля идентифицированных увеличивалась с 13,2% среди женщин в возрасте 50–59 лет до 84,4% в возрасте 80 лет и старше. В британской симуляционной выборке при использовании возраст-зависимого порога возрастные колебания были значительно менее выраженными, что заставило разработчиков порога вмешательства для Великобритании снизить его у женщин старше 70 лет (гибридный порог) [14].

С целью поиска возможностей увеличения доли лиц старших возрастных групп, подлежащих лечению, мы использовали одновременно два возраст-зависимых порога

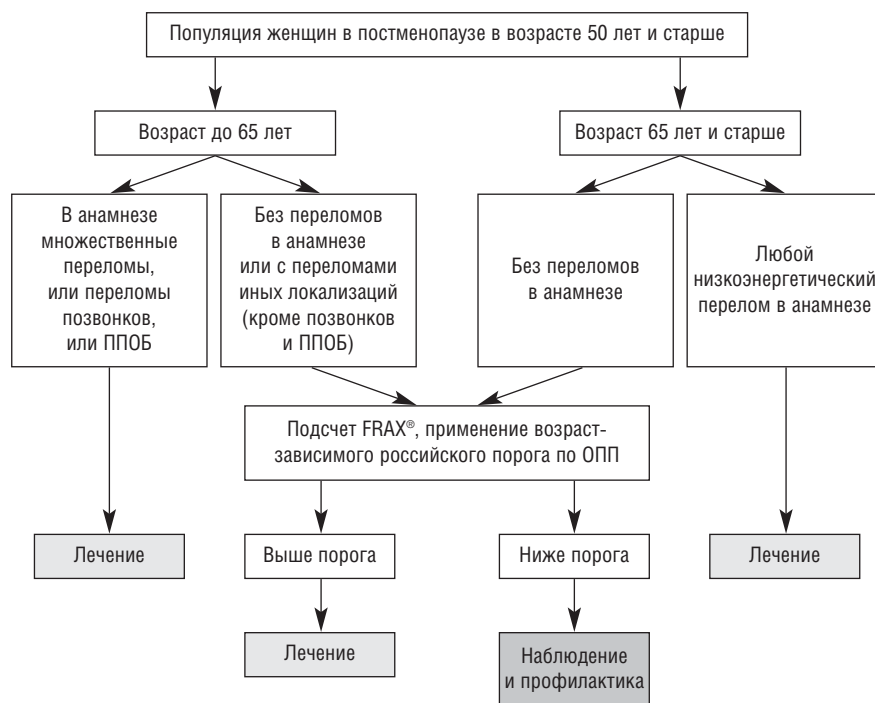


Рис. 3. Предлагаемый алгоритм идентификации женщин с высоким риском переломов по FRAX®, подлежащих медикаментозному лечению ОП с целью снижения риска переломов. DXA проводится всем женщинам, кому рекомендовано лечение ОП, для мониторинга его эффективности

вмешательства: по ООП и по ППОБ. При этом женщина подлежала лечению, если ее риск был выше любого из них (*вариант 2*). Такое сочетание привело к увеличению общего числа идентифицированных лиц при довольно высоком среднем риске у них (22,3%). Однако при этом доля женщин старше 85 лет стала еще ниже.

Более эффективными оказались *варианты 4 и 5*, когда перелом рассматривался не как ФР будущих переломов, а как клиническое проявление заболевания, достаточное для того, чтобы рекомендовать пациентке лечение без подсчета FRAX®. Последний определяется только у пациентов, не имевших переломов в анамнезе. В *варианте 4* учитывались перенесенные переломы у всех женщин, в *варианте 5* — только у женщин в возрасте 65 лет и старше. Оба варианта имели лучшие операционные характеристики — при возросшем числе женщин, подлежащих лечению, до 41,2 и 33,7% от выборки — и, соответственно, стала более высокой доля лиц старшего возраста (58,6% в возрасте 80–84 лет). Следует отметить, что европейскими клиническими рекомендациями именно такой подход рекомендуется для стран с ограниченным доступом к DXA: «Женщинам с предшествующим низкоэнергетическим переломом необходимо назначать лечение без дополнительной оценки риска, хотя в некоторых случаях, возможно, понадобится измерение МПК, особенно у более молодых женщин в постменопаузе» [3].

Между тем, при всех преимуществах *вариантов 4 и 5*, доля женщин старшего возраста, идентифицируемая ими, остается невысокой. Это делает целесообразным продолжение усилий, направленных на поиск более адекватного применения существующего порога либо разработки нового,

например гибридного, варианта возраст-зависимого порога [14], а также показаний к направлению на денситометрическое исследование в зависимости от риска по FRAX® [3].

При анализе ЧБНЛ наименее эффективными оказались способы идентификации, помимо прочего, включавшие DXA (американский фиксированный порог и *вариант 3* возраст-зависимого порога).

Преимуществом нашего исследования является его многоцентровой характер с объемной выборкой женщин в постменопаузе, приближенной к популяционной. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Нам не была известна МПК в позвоночнике, поскольку в протокол включалась только та информация, которая используется при подсчете FRAX®. По этой же причине нам не были известны локализация перенесенных переломов и возраст пациентки во время перелома. Включение в анализ этих клинических параметров, возможно, позволило бы повысить эффективность обсуждаемых вариантов порогов вмешательства.

Таким образом, проведенный анализ показал, что использование российского возраст-зависимого порога, когда переломы, перенесенные ранее, рассматриваются только в качестве одного из ФР, позволяет отобрать лиц с наибольшим риском переломов и с наименьшим числом ЧБНЛ. Однако этот способ имеет определенные клинические ограничения, поскольку идентифицирует довольно низкую долю женщин старшего возраста. С нашей точки зрения, при выборе тактики ведения пациенток в старших возрастных группах необходимо обязательно учитывать факт перенесенного перелома. Особое внимание следует уделять повторным переломам и наиболее тяжелым переломам таких локализаций, как ППОБ и переломы позвонков, что совершенно не учитывается калькулятором FRAX®. Наше исследование подтвердило целесообразность использования существующего возраст-зависимого российского порога в рамках действующих национальных клинических рекомендаций с учетом МПК или без нее, однако при условии, что снижение МПК будет использоваться не как отдельное показание к лечению, а как один из ФР при подсчете FRAX® (рис. 3).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1994 (WHO Report Series, No. 843).
2. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Белова КЮ и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68 [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, socio-medical and economical aspects (Review). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2018;24(1):155-68 (In Russ.)].
3. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5
4. Weinwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2787-93. doi: 10.1210/jc.2004-1568
5. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011 Sep; 22(9):2395-411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z
6. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426 [Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(6):392-426 (In Russ.)].
7. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1-2):67-73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
8. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
9. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can Med Assoc J*. 2010;182(17):1864-73. doi: 10.1503/cmaj.100771
10. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis — executive summary. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1-2):3-20. doi: 10.1007/s11657-012-0109-9
11. Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, et al. FRAX-model for 10-year fracture risk assessment. Support in the treatment of osteoporosis, according to preliminary Swedish guidelines. *Lakartidningen*. 2011;108(7):336-9.
12. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z
13. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):437-47. doi: 10.1007/s00198-007-0550-6
14. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds — an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2091-9. doi: 10.1007/s00198-015-3176-0
15. Skripnikova IA, Myagkova MA, Shalnova SA, et al. Estimation of bone fracture risk using FRAX® model in urban population of Russian Federation. *Int J Clin Rheumatol*. 2018;13(2):63-70. doi: 10.4172/1758-4272.1000164
16. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Течение остеопороза: стратификация риска переломов. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(1):4-9 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Progress of osteoporosis: stratification of fracture risk. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2018;21(1):4-9 (In Russ.)].
17. Harvey NC, McCloskey E, Kanis JA, et al. Cost-effective but clinically inappropriate: new NICE intervention thresholds in osteoporosis (Technology Appraisal 464). *Osteoporos Int*. 2018;29(7):1511-3. doi: 10.1007/s00198-018-4505-x
18. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, et al. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(10):1459-71. doi: 10.1007/s00198-006-0107-0
19. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al; SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):741-7. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32640-5
20. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson AN, et al. The potential impact of the National Osteoporosis Foundation guidance on treatment eligibility in the USA: an update in NHANES 2005–2008. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):811-20. doi: 10.1007/s00198-011-1694-y
21. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*. 2000 Nov;27(5):585-90. doi: 10.1016/S8756-3282(00)00381-1
23. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(10):1747-53. doi: 10.1002/jbmr.2531

Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом)

Губарь Е.Е.¹, 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;
²ФГБОУ 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 Ефимовна Губарь;
 gubarelena@yandex.ru

Contact:
 Elena Gubar;
 gubarelena@yandex.ru

Поступила 17.05.19

Цель исследования — сравнить клинические особенности двух групп больных ранним псориатическим артритом (ПсА): с вовлечением осевого скелета и без аксиального поражения.

Материал и методы. Обследовано 95 больных ранним ПсА (47 мужчин и 48 женщин) из российского регистра, диагноз соответствовал критериям CASPAR, средний возраст — $36,5 \pm 10,7$ года, длительность артрита — $12,1 \pm 10,3$ мес. Помимо стандартного обследования всем пациентам проводились оценка воспалительной боли в спине (ВБС; критерии ASAS), рентгенография таза, определение HLA-B27; 79 больным дополнительно была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС). Активный сакроилиит (СИ) при МРТ (МРТ-СИ) определялся как отек костного мозга (остеит) в режиме STIR. СИ при рентгенографии (рСИ) регистрировался при наличии двусторонних изменений $\geq$ II стадии или односторонних изменений $\geq$ III стадии по Kellgren. Результаты рентгенографии и МРТ оценивались независимым рентгенологом. Больным с ВБС проводилась оценка активности по BASDAI. Оценка интенсивности боли пациентом (ОБП) и общая оценка активности заболевания пациентом (ООЗП) проводилась с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли больные с аксиальным поражением (аксПсА), имеющие ВБС, и/или рСИ, и/или МРТ-СИ; во вторую — пациенты без аксиального поражения, у которых выявлялся только периферический ПсА (пПсА).

Результаты и обсуждение. ВБС была выявлена у 63 (66,3%) больных, и у 35 (55,6%) из них она имела непостоянный, эпизодический характер; МРТ-СИ обнаружен у 28 из 79 (35,4%) обследованных пациентов, рСИ диагностирован у 29 (30,5%) больных. В группу аксПсА вошли 65 (68,4%), в группу пПсА — 30 (31,6%) больных. В группе аксПсА преобладали мужчины (60%), в группе пПсА — женщины (73,3%; $p=0,003$). Больные аксПсА были моложе, чем пациенты с пПсА ($33,9 \pm 9,6$ и $41,7 \pm 10,6$ года соответственно; $p=0,0007$). HLA-B27 у них выявлялся чаще, чем при пПсА: у 30 (47,6%) и у 7 (23,3%) пациентов ($p=0,02$), а длительность артрита была меньше: $10,3 \pm 8,7$ и $16,1 \pm 11,7$ мес соответственно ($p=0,008$). В группе аксПсА показатели субъективной оценки пациентов хуже, чем при пПсА: ООЗП по ВАШ составила в среднем $58,4 \pm 17,3$ и $49,8 \pm 16,7$ мм ($p=0,02$); ОБП >50 мм по ВАШ наблюдалась у 44 (67,7%) и у 13 (43,3%) пациентов соответственно [отношение шансов (ОШ) 2,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–6,67; $p=0,026$]. У пациентов с аксПсА отмечалось более тяжелое поражение кожи, чем при пПсА: BSA $>3\%$ выявлен у 24 (40,7%) и у 4 (14, 8%) пациентов (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,21–12,86; $p=0,023$); медиана индекса PASI составила 9,7 [6,6; 21,5] и 5,0 [0,0; 6,4] балла соответственно ($p=0,005$). У пациентов с аксПсА обнаружены более высокие значения СРБ, чем при пПсА: СРБ >5 мг/л был выявлен у 58 (89,3%) и у 19 (63,3%) пациентов соответственно (ОШ 4,80; 95% ДИ 1,63–14,13; $p=0,004$).

Заключение. Аксиальное поражение при целенаправленном обследовании пациентов с ПсА выявляется достаточно часто — в 68% случаев; задержка в диагностике связана, как правило, с непостоянным характером ВБС. Среди пациентов с аксПсА достоверно больше лиц мужского пола, более молодого возраста, носителей HLA-B27-антигена. При вовлечении осевого скелета наблюдается более тяжелое течение заболевания: худшие результаты субъективной оценки пациентов согласно данным опросников, большая тяжесть поражения кожи, более высокий уровень СРБ. Учитывая необходимость ранней диагностики аксПсА для своевременного назначения ГИБП, следует продолжить изучение этой проблемы на больших когортах пациентов.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; воспалительная боль в спине; магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов.

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):636–641.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EARLY PSORIATIC ARTHRITIS WITH AND WITHOUT AXIAL SKELETON INJURY (A SUBANALYSIS OF THE ALL-RUSSIAN REGISTRY OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS)
 Gubar E.E.¹, Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to compare the clinical features of two groups of patients with early psoriatic arthritis (PsA): with the involvement of the axial skeleton and without axial lesion.

Subjects and methods. Examinations were made in 95 patients (47 men and 48 women) with early PsA from the Russian registry, the diagnosis met the CASPAR criteria; their mean age was 36.5 ± 10.7 years; the duration of arthritis was 12.1 ± 10.3 months. In addition to the standard examination, all the patients underwent evaluation of inflammatory back pain (IBP) (ASAS criteria), pelvic radiography, and determination of HLA-B27; 79 patients had additionally magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints (SIJ). Active sacroiliitis (SI) detected on MRI (MRI-SI)

was identified as bone marrow edema (osteitis) in the STIR mode. Radiographic SI on (rSI) was recorded if there were bilateral or unilateral changes (Kellgren grades $\geq$ II or $\geq$ III, respectively). The results of radiography and MRI were assessed by an independent radiologist. The disease activity in patients with IBP was evaluated by BASDAI. patients' global assessment of disease activity (GADA) and assessment of pain intensity (PI) were made using a 100 mm visual analogue scale (VAS). The patients were divided into two groups: 1) those with axial lesion (axPsA), who had IBP, and/or rSI, and/or MRI-SI; 2) those without axial lesion, who had only peripheral PsA (pPsA).

Results and discussion. IBP was found in 63 (66.3%) patients; it was transient, episodic in 35 (60.3%) from them. MRI-SI was detected in 28 (35.4%) from the 79 patients; rSI – in 29 (30.5%). The axPsA group included 65 (68.4%) patients and the pPsA group consisted of 30 (31.6%) patients. There was a preponderance of males in the axPsA group (60%) and that of females in the pPsA group (73.3%) ($p=0.003$). The patients with axPsA were younger than those with pPsA (33.9 ± 9.6 and 41.7 ± 10.6 years, respectively; $p=0.0007$). They were more frequently HLA-B27 positive than pPsA patients: 47.6% ($n=30$) and 23.3% ($n=7$) ($p=0.02$); and had shorter duration of arthritis: 10.3 ± 8.7 and 16.1 ± 11.7 months, respectively ($p=0.008$). In the axPsA group, of PI was worse than that in the pPsA group: GADA averaged 58.4 ± 17.3 and 49.8 ± 16.7 mm ($p=0.02$); PI >50 mm was observed in 44 (67.7%) and 13 (43.3%) patients, respectively [odds ratio (OR), 2.74; 95% confidence interval (CI), 1.13–6.67; $p=0.026$]. More severe skin lesions were seen in patients with axPsA than in those with pPsA: BSA $>3\%$ was detected in 24 (40.7%) and 4 (14.8%) patients (OR, 3.94; 95% CI, 1.21–12.86; $p=0.023$); the median PASI was 9.7 [6.6; 21.5] and 5.0 [0.0; 6.4] respectively ($p=0.005$). The patients with axPsA showed higher C-reactive protein (CRP) values than those with pPsA: CRP >5 mg/L was found in 58 (89.3%) and 19 (63.3%) patients, respectively (OR, 4.80; 95% CI, 1.63–14.13; $p=0.004$).

Conclusion. The targeted examination of PsA patients revealed axial lesion in 68% from them; delayed diagnosis was generally associated with the inconsistent character of IBP. Among the patients with axPsA, there are significantly more males, younger adults, and HLA-B27 carriers. With the involvement of the axial skeleton, there was a more severe course of the disease: worse PI, a greater severity of skin lesions, and higher CRP levels. Considering the need for early diagnosis of axPsA for the timely use of biological agents, studies of this problem should be continued using large patient cohorts.

Keywords: axial psoriatic arthritis; inflammatory back pain; magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints.

For reference: Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without axial skeleton injury (a subanalysis of the all-Russian registry of patients with psoriatic arthritis). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):636–641 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-636-641

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. ПсА входит в группу спондилоартритов (СпА) и характеризуется прогрессирующим течением, приводящим к деструкции и анкилозированию суставов. ПсА относят, как правило, к категории периферических СпА, однако при преобладании аксиальной симптоматики заболевание может быть квалифицировано как аксиальный СпА (аксСпА) с псориазом [1]. Также широко используется термин «аксиальный псориатический артрит» (аксПсА) [2]. Поражение осевого скелета при ПсА обычно сочетается с воспалительным процессом в периферических суставах. Изолированное аксиальное поражение, без периферического артрита, у пациентов с псориазом встречается редко — в 2–5% случаев [3]. Клинические и генетические особенности аксиального поражения при ПсА, в том числе различия между аксПсА и анкилозирующим спондилитом (АС), анализируются в недавнем обзоре [3].

Согласно данным литературы, распространенность аксиального поражения при ПсА варьирует от 25 до 70% [4]. Столь широкий диапазон данных о частоте поражения осевого скелета связан, прежде всего, с тем, что до сих пор четко не определены критерии диагноза аксПсА, нет общепринятых международных дефиниций для этого понятия [3, 4]. Так, одни авторы считают, что диагноз аксПсА может быть установлен при наличии у пациента, помимо клинической симптоматики (воспалительная боль в спине, ограничение подвижности позвоночника), рентгенологически подтвержденного сакроилиита (СИ) [5], другие авторы учитывают рентгенологические изменения не в крестцово-подвздошных суставах (КПС), а в позвоночнике [6].

Очевидно, что рентгенография не может быть использована для ранней диагностики поражения осевого скелета. Для выявления воспалительных изменений (остеита) позвоночника и КПС, предшествующих структурным повреждениям, в настоящее время широко исполь-

зуется магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако в литературе имеются лишь единичные сообщения о применении МРТ для диагностики СИ при ранних формах ПсА [7, 8].

В то же время, в связи с изменениями парадигмы лечения ПсА, в последние годы придается большое значение ранней диагностике спондилита и СИ, поскольку при периферическом и аксиальном вариантах заболевания используются разные лечебные подходы. В соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению ПсА [9] синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), применяемые в терапии периферического ПсА, не рекомендованы для лечения аксиального поражения. При неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) необходимо раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) различных групп [10].

Таким образом, аксиальное поражение занимает важное место в клинической картине ПсА и в настоящее время активно изучается в рамках различных регистров. В последних работах [4] были получены данные об ассоциации поражения осевого скелета с большей тяжестью заболевания в целом. Однако эта проблема пока мало изучена.

Целью настоящего исследования было сравнить клинические особенности двух групп больных ранним ПсА: с вовлечением осевого скелета (аксПсА) и без аксиального поражения (только периферический ПсА — пПсА).

Материал и методы

В общероссийский регистр больных ПсА включено 385 пациентов, 95 из них имели раннюю стадию заболевания. Они были госпитализированы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с апреля 2012 г. по ноябрь 2017 г. и подписали информированное согласие на участие в общероссийском регистре. Среди этих 95 пациентов было 47 мужчин и 48 женщин с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006) [11], с длительностью периферического артрита ≤ 2 лет. Средний возраст больных

составил $36,5 \pm 10,7$ года, длительность периферического артрита — $12,2 \pm 10,3$ мес. Пациенты с болью в спине/шее или с ограничением подвижности позвоночника специально не отбирались. Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование.

Активность периферического артрита оценивалась по индексам DAS и DAS28. $DAS > 3,7$ соответствует высокой, $2,4 < DAS < 3,7$ — умеренной; $1,6 \leq DAS < 2,4$ — низкой активности, $DAS < 1,6$ — ремиссии. $DAS28 > 5,1$ был показателем высокой; $3,2 < DAS28 < 5,1$ — умеренной; $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ — низкой активности и $DAS28 < 2,6$ — ремиссии. Большинство пациентов имели высокую или умеренную активность периферического артрита. Среднее значение DAS составило $4,0 \pm 1,4$; $DAS28$ — $4,2 \pm 1,1$. Оценка интенсивности боли пациентом (ОБП), общая оценка активности заболевания пациентом (ООЗП) и общая оценка активности заболевания врачом (ООЗВ) проводилась с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). ОБП составляла в среднем $55,0 \pm 17,9$ мм, ООЗП — $56,9 \pm 17,1$ мм, ООЗВ — $55,5 \pm 16,7$ мм. Среднее значение СОЭ — $25,0 \pm 21,8$ мм/ч, медиана концентрации С-реактивного белка (СРБ) — $16,6$ [7,8; 33,0] мг/л.

При целенаправленном опросе всем пациентам проводили оценку воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS) [12]. ВБС квалифицировали как постоянную или эпизодическую. Эпизодической считали боль длительностью в целом > 3 мес, но имеющую непостоянный характер. У пациентов, сообщивших о наличии эпизодической боли в шее/спине, оценка ВБС проводилась при появлении этой боли. Несмотря на эпизодический характер боли, при обострениях имелись все признаки ВБС согласно критериям ASAS [12]. У пациентов, имевших ВБС, помимо оценки активности периферического артрита по индексам DAS и DAS28, оценивалась активность заболевания по BASDAI. Среднее значение индекса BASDAI составило $4,5 \pm 1,6$. Всем пациентам выполнялась стандартная рентгенография таза. «Рентгенографический» СИ (рСИ) диагностировался при наличии изменений, соответствующих поражению при АС (двусторонний II стадии и выше или односторонний III стадии и выше по Kellgren). Семидесяти девяти пациентам, вне зависимости от наличия у них ВБС, дополнительно была проведена МРТ КПС на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 T (General Electric, США). Активный СИ, выявленный при МРТ в режиме STIR (МРТ-СИ), диагностировали при на-

личии зоны отека костного мозга (ОКМ) в области КПС, как минимум на двух последовательных срезах или, при наличии двух и более зон ОКМ, на одном срезе [13]. Результаты рентгенографии и МРТ оценивались независимым экспертом-рентгенологом.

Пациенты были разделены на две группы: группа 1 — с аксПсА, куда вошли пациенты, имеющие ВБС, и/или рСИ, и/или МРТ-СИ; группа 2 — с пПсА.

Девяносто трем пациентам было проведено серологическое титрование антигена HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции.

В случае необходимости пациенты были консультированы дерматологом. Площадь поражения кожи оценивалась по BSA (Body Surface Area). При вовлечении $< 3\%$ она считалась незначительной, $3–10\%$ — умеренной и $> 10\%$ — распространенной. При определении BSA считали, что площадь одной ладони пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При $BSA \geq 3\%$ рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index) [14]. Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой, ≥ 11 баллов — среднетяжелой и тяжелой степени псориаза [14].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения, рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили], отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты

ВБС была выявлена у 63 из 95 (66,3%), МРТ-СИ — у 28 из 79 (35,4%), рСИ — у 29 из 95 (30,5%) пациентов. У 15 из 29 (51,7%) больных, имевших рСИ, обнаружен МРТ-СИ (рис. 1 и 2). ВБС наблюдалась у 26 из 28 (92,9%) пациентов с МРТ-СИ и у 27 из 29 (93,1%) пациентов с рСИ. У 35 из 63 (55,6%) больных с ВБС боль в шее/спине имела эпизодический, слабовыраженный характер, в связи с чем пациенты не всегда активно сообщали о ней врачу.

В группу аксПсА (группа 1) вошли 65 (68,4%), в группу пПсА (группа 2) — 30 (31,6%) больных.

Среди пациентов с аксПсА было достоверно больше лиц мужского пола (см. таблицу), чем в группе пПсА, — 39 (60%) и 8 (26,7%) соответственно ($p=0,003$). Пациенты с аксПсА оказались моложе больных пПсА. Так, средний возраст пациентов группы 1 составил $33,9 \pm 9,6$ года, а группы 2 — $41,7 \pm 10,6$ года ($p=0,0007$).



Рис. 1. Рентгенограмма таза больного Л., 35 лет. Двусторонний СИ III стадии по Kellgren

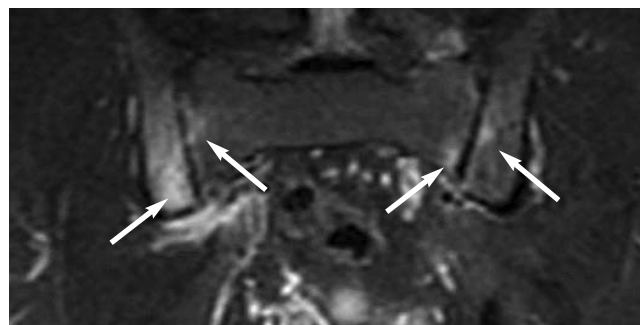


Рис. 2. МРТ КПС того же больного, режим STIR. Множественные зоны гиперинтенсивного сигнала (ОКМ, указан стрелками) в области обоих КПС. Более выраженный ОКМ в правом КПС со стороны подвздошной кости

Типирование антигена HLA-B27 было проведено у 93 пациентов: у 63 из 65 пациентов с аксПсА и у всех 30 больных пПсА. В группе 1 он обнаружен у 30 (47,6%), а в группе 2 — у 7 (23,3%) пациентов ($p=0,02$).

Среди больных аксПсА средняя длительность артрита оказалась меньше ($10,3 \pm 8,7$ мес), чем в группе пПсА ($16,1 \pm 11,7$ мес; $p=0,008$).

У пациентов с аксПсА показатели ООЗП и ОБП были выше, чем при пПсА. В группе 1 ООЗП в среднем составила $58,4 \pm 17,3$ мм, а в группе 2 — $49,8 \pm 16,7$ мм ($p=0,02$). ОБП >50 мм по ВАШ наблюдалась у 44 из 65 (67,7%) больных группы 1 и у 13 из 30 (43,3%) пациентов группы 2 (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,13–6,67; $p=0,026$).

BSA $>3\%$ была выявлена у 24 из 59 (40,7%) больных аксПсА и у 4 из 27 (14,8%) пациентов с пПсА (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,21–12,86; $p=0,023$). При этом медиана индекса PASI составила соответственно 9,7 [6,6; 21,5] и 5,0 [0,0; 6,4] балла ($p=0,005$).

У 58 из 65 (89,3%) пациентов с аксПсА и у 19 из 30 (63,3%) больных пПсА уровень СРБ превышал 5 мг/л (ОШ 4,80; 95% ДИ 1,63–14,13; $p=0,004$).

Обсуждение

Характерной особенностью аксиального поражения при ПсА считается возможность его субклинического течения [15], что приводит к недостаточной или поздней диагностике СИ и спондилита у этих больных. Так, в нашей предыдущей работе [8] было выявлено, что у 24% пациентов СИ протекал бессимптомно: достоверный рентгенологический СИ, т. е. соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям, сформировался без предшествующих когда-либо ВБС. D.R. Jadon и соавт. [15] также показали, что у четверти (25,4%) пациентов с аксПсА, имевших рентгенологические признаки СИ и/или спондилита, заболевание протекало латентно. По данным настоящего исследования, у большинства пациентов, имевших воспалительные и/или структурные изменения в КПС, при тщательном сборе анамнеза были выявлены ВБС. Но более чем в половине случаев (55,6%) эта боль имела эпизодический, слабовыраженный характер, что согласуется с результатами других работ [15]. Иногда единственной локализацией воспалительной боли был шейный отдел позвоночника. Пациенты нашей когорты не всегда активно сообщали врачу о наличии у них подобной боли в шее/спине. Согласно последним исследованиям [16], боль, соответствующая критериям ВБС, у пациентов с ПсА выявляется только при активном спондилите и/или СИ, но не при поздних формах заболевания.

По нашему опыту, причиной обращения больного к врачу, как правило, является периферический артрит, дактилит или пяточный энтезит. К этому времени у пациента часто уже имеются признаки аксиального поражения, иногда длительного протекающего. Так, у трети пациентов, обратившихся к нам с ранними формами периферического артрита, длительностью менее 2 лет,

уже развился достоверный рСИ, хотя пациенты с ВБС и/или нарушением функции позвоночника специально в исследование не отбирались. В группе больных с поражением аксиальных структур длительность периферического артрита была даже меньше, чем при пПсА. Таким образом, нередко происходит задержка в диагностике СИ и спондилита. Для оптимизации ранней диагностики осевого поражения необходимо прицельное выявление у пациентов, вне зависимости от клинических проявлений заболевания, ВБС, а также визуализация с помощью МРТ воспалительных изменений КПС и позвоночника, предшествующих структурным повреждениям. Это особенно актуально, поскольку известно, что даже при бессимптомном течении псориатического спондилита рентгенологическое прогрессирование со временем может нарастать, что приводит к нарушению функции позвоночника и ранней инвалидизации пациентов [17]. Следует еще раз подчеркнуть, что пациентам с вовлечением в воспалительный процесс осевого скелета в случае неэффективности НПВП сразу же показана терапия ГИБП, поскольку применение синтетических БПВП при спондилите неэффективно.

Необходимо отметить, что в связи с отсутствием общепринятой дефиниции аксиального поражения при ПсА распространенность вовлечения осевого скелета, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах. Так, в работе P.J. Mease и соавт. [4] в группу аксПсА из 1530 пациентов американского регистра CORRONA вошли всего лишь 12,5% больных, поскольку учитывались только клинические признаки спондилита и СИ, а рентгенологического подтверждения поражения осевого скелета не требовалось. В то же время, по данным D.R. Jadon и соавт. [15], аксиальное поражение было выявлено у значительно большего числа пациентов, в 42,9% случаев, поскольку в группу пациентов с аксПсА были отобраны больные с рентгенологическими маркерами достоверного СИ (двусторонний II стадии и выше или односторонний III стадии и выше по Kellgren) и/или спондилита (при наличии ≥ 1 синдесмофита/парасиндесмофита в шейном и/или поясничном отделах позвоночника). Понятно, что при столь разных подходах к определению аксиального поражения при ПсА возможна как недостаточная диагностика, так и «гипердиагностика» вовлечения осевого скелета.

Сравнительная клиническая характеристика двух групп пациентов с ранним ПсА

Параметры	Пациенты с аксиальным поражением (n=65; 68,4%)	Пациенты без аксиального поражения (n=30; 31,6%)	p
Пол, n (%):			
мужской	39 (60)	8 (26,7)	0,003
женский	26 (40)	22 (73,3)	
Возраст, годы, M $\pm$ sd	33,9 $\pm$ 9,6	41,7 $\pm$ 10,6	0,0007
HLA-B27(+), n (%)	30 (47,6)	7 (23,3)	0,02
Длительность артрита, мес, M $\pm$ sd	10,3 $\pm$ 8,7	16,1 $\pm$ 11,7	0,008
ООЗП по ВАШ, мм, M $\pm$ sd	58,4 $\pm$ 17,3	49,8 $\pm$ 16,7	0,02
ОБП >50 мм ВАШ, n (%)	44 (67,7)	13 (43,3)	0,026
BSA $>3\%$, n (%)	24 (40,7)	4 (14, 8)	0,023
PASI, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,7 [6,6; 21,5]	5,0 [0,0; 6,4]	0,005
СРБ >5 мг/л, n (%)	58 (89,3)	19 (63,3)	0,004

лета. В нашем исследовании аксиальное поражение встречалось еще чаще (68,4%), поскольку мы учитывали как клинические симптомы (ВБС), так и данные рентгенографии и МРТ. Столь высокая частота поражения осевого скелета среди наших больных была выявлена несмотря на то, что мы проводили визуализацию только КПС, но не позвоночника (что является ограничением нашей работы).

Результаты проведенного исследования показали, что среди больных аксПсА достоверно больше лиц мужского пола, эти пациенты моложе и чаще являются носителями антигена HLA-B27, чем пациенты с пПсА. Наши данные совпадают с результатами работы X. Baraliacos и соавт. [1], в которой было установлено, что наличие HLA-B27-антигена при ПсА ассоциируется не только с более частым вовлечением позвоночника, но и с мужским полом, а также с более молодым возрастом начала заболевания. Среди пациентов американского регистра CORRONA [4], имевших поражение осевого скелета, также наблюдалось достоверно более частое носительство HLA-B27; эти больные были моложе пациентов с периферической формой заболевания.

Таким образом, полученные нами и другими исследователями результаты показали, что клиническими маркерами аксиального поражения являются мужской пол, молодой возраст и носительство HLA-B27. Эти данные необходимо учитывать в повседневной клинической практике.

В настоящее время имеются данные о более тяжелом течении ПсА в случае вовлечения в воспалительный процесс осевого скелета, по сравнению с периферическими формами заболевания [4]. По данным регистра CORRONA [4], при наличии аксиального поражения наблюдаются более высокая активность заболевания, тяжелый периферический артрит, достоверно чаще выявляются энтезиты, имеется более выраженное поражение кожи и ногтевых пластин, хуже состояние пациентов и их функциональная способность согласно данным опросников. Ранее L. Eder и соавт. [18] выявили, что предикторами поражения осевого скелета, помимо носительства HLA-B27, является наличие тяжелого деструктивного периферического артрита с дебютом поражения суставов в более молодом возрасте. Результаты нашей работы в значительной степени подтвердили выводы P.J. Mease и соавт. [4] о более тяжелом течении ПсА при поражении осевого скелета по сравнению с периферическими формами заболевания. Среди больных, имевших воспалительные признаки аксиального поражения, были выше значения боли и общей активности заболевания, выявлен более высокий уровень СРБ, что также является признаком большей воспалительной активности ПсА у этих больных. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости активного выявления ревматологами аксиальных форм заболевания у пациентов с ПсА.

Хотя в ряде предшествующих работ [19] отмечалось, что тяжесть кожного процесса при ПсА не коррелирует с клинической формой и степенью тяжести поражения опорно-двигательного аппарата, результаты настоящего исследования, как и работа P.J. Mease и соавт. [4], выявили более тяжелое и распространенное поражение кожи при аксПсА, что требует более активной терапии. В связи

с этим следует отметить, что именно дерматологи нередко являются врачами первого контакта для этой категории больных. В настоящее время в дерматологической практике уделяется большое внимание улучшению диагностики ПсА у больных псориазом, однако, в отличие от периферического артрита и дактилита, поражение осевого скелета в дерматологической клинической практике по-прежнему практически не выявляется [20]. Эти данные свидетельствуют о необходимости улучшить информированность дерматологов о частом поражении осевого скелета у больных псориазом и ПсА. Нужен междисциплинарный подход для диагностики аксиальных форм заболевания у больных тяжелым псориазом.

Заключение

Учитывая тяжесть течения ПсА при вовлечении в воспалительный процесс позвоночника и КПС, необходимость ранней диагностики аксиального поражения для своевременного назначения адекватной терапии ГИБП, нам представляется актуальным дальнейшее изучение этой проблемы на большей когорте пациентов, в том числе и с более поздними формами заболевания. Результаты настоящего исследования позволяют сформулировать следующие основные положения:

- аксПсА встречается у больных молодого трудоспособного возраста;
- наблюдается позднее обращение к врачу пациентов с аксПсА, как правило, при развитии периферического артрита;
- в ревматологической практике имеется задержка в диагностике аксПсА;
- при вовлечении осевого скелета в воспалительный процесс наблюдается более тяжелое течение заболевания:
 - худшие параметры субъективной оценки пациентов согласно данным опросников,
 - большая тяжесть поражения кожи,
 - более высокий уровень СРБ, чем при пПсА;
- следует рекомендовать ревматологам прицельное выявление ВБС и визуализацию КПС и позвоночника (МРТ и/или рентгенография) у всех пациентов с ПсА, вне зависимости от клинических проявлений и давности заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной научным советом ФГБНУ 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.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33 Suppl 93:S31-5.
- Nash P, Lubrano E, Cauli A, et al. Updated Guidelines for the Management of Axial Disease in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2286-9. doi: 10.3899/jrheum.140877
- Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:363-71. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the CORRONA Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018;45:1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094
- Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059
- Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:54-6. doi: 10.3899/jrheum.120244
- Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):15-9 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):15-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
- Губарь ЕЕ, Логинава ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40 [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-34
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972
- Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1520-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208642
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44. doi: 10.1159/000250839
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Inflammatory back pain criteria perform well in subset of patients with active axial psoriatic arthritis but not among patients with established axial disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;0:1-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214583
- Fernandez-Sueiro JL. The challenge and need of defining axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:2633-4. doi: 10.3899/jrheum.091023
- Eder L, Chandran V, Gladman D. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:91-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000136
- Goldenstein-Schainberg C, Sampaio Fevarato MN, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Rheumatol*. 2012;52:1. doi: 10.1590/S0482-50042012000100010
- Chamurlieva M, Loginova E, Korotaeva T. Underestimated axial and enthesial involvement in patients with psoriatic arthritis in a Russian dermatological daily practice: compared with rheumatological practice. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2568

Роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Муравьева Н.В., Белов Б.С., Тарасова Г.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:

Наталья Валерьевна Муравьева;
n-muravjeva@mail.ru

Contact:

Natalia Muravyeva;
n-muravjeva@mail.ru

Поступила 10.09.19

Цель исследования — оценить роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ).

Материал и методы. В исследование включено 325 больных различными ИВРЗ: 216 женщин, 109 мужчин в возрасте от 2 до 82 лет. Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария).

Результаты и обсуждение. Инфекционный процесс выявлен у 145 (44,6%) больных: генерализованный — у 11, локальный — у 134. В 61 случае локальные инфекции расценивались как тяжелые, в 73 — как легкие. У пациентов с генерализованной инфекцией медиана (Me) уровня ПКТ составила 3,6 [0,88; 11,3] нг/мл. У 73% больных этой группы значения ПКТ превысили 2 нг/мл, у 27% — 10 нг/мл. При тяжелой локальной инфекции медиана содержания ПКТ составила 0,33 [0,23; 0,88] нг/мл, при легкой — 0,12 [0,05; 0,16] нг/мл. У больных без инфекции (n=180) она составила 0,11 [0,05; 0,17] нг/мл, при этом более высокие значения уровня ПКТ выявлены при болезни Стилла взрослых — 0,39 [0,14; 0,51] нг/мл, системной форме ювенильного артрита — 0,17 [0,11; 0,56] нг/мл и системной красной волчанке — 0,11 [0,06; 0,15] нг/мл. При генерализованной инфекции уровень ПКТ был значительно выше, чем у пациентов без инфекции ($p<0,0001$), а также с легкой ($p<0,0001$) и тяжелой ($p<0,0001$) локальной инфекцией. У больных с тяжелой локальной инфекцией уровень ПКТ был выше по сравнению с пациентами без инфекции ($p<0,001$) и с легкой локальной инфекцией ($p=0,004$). Достоверных различий ПКТ в группах больных с легкой локальной инфекцией и без инфекции не выявлено. По данным ROC-анализа, диагностическая значимость определения ПКТ при генерализованной инфекции отличная, при тяжелой локальной инфекции — очень хорошая, при дифференциации генерализованной инфекции от локальной — очень хорошая.

Заключение. Определение ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных и тяжелых локальных инфекций у больных ИВРЗ. Однако при интерпретации значений ПКТ следует учитывать совокупность данных: конкретную ревматическую нозологию, результаты клинико-лабораторного и инструментального обследований. Перспективным направлением в диагностике инфекций при ИВРЗ можно считать мультимаркерный подход.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; инфекции; прокальцитонин тест. **Для ссылки:** Муравьева НВ, Белов БС, Тарасова ГМ. Роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):642-646.

THE ROLE OF THE PROCALCITONIN TEST IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIONS IN IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES Muravyeva N.V., Belov B.S., Tarasova G.M.

Objective: to evaluate the role of the procalcitonin (PC) test in the diagnosis of infections in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs).

Subjects and methods. The investigation enrolled 325 patients (216 women, 109 men) aged 2 to 82 years with different IIRDs. The serum PC concentration was determined by the quantitative electrochemiluminescence method using a Cobas E 411 analyzer (Roche, Switzerland).

Results and discussion. The infectious process was detected in 145 (44.6%) patients: generalized and local infections in 11 and 134 cases, respectively. Local infections were regarded as severe and mild in 61 and 73 cases, respectively. In patients with generalized infection, the median (Me) PC level was 3.6 [0.88; 11.3] ng/ml. In this group, the PC values exceeded 2 and 10 ng/ml in 73% and 27%, respectively. In severe local infection, the Me PC level was 0.33 [0.23; 0.88] ng/ml, in mild infection — 0.12 [0.05; 0.16] ng/ml. In 180 patients without infection, it was 0.11 [0.05; 0.17] ng/ml, whereas higher PC levels were found in adult onset Still's disease (0.39 [0.14; 0.51] ng/ml), systemic juvenile arthritis (0.17 [0.11; 0.56] ng/ml) and systemic lupus erythematosus (0.11 [0.06; 0.15] ng/ml). The level of PC was significantly higher in the patients with generalized infection than that in those without infection ($p<0.0001$), as well as in those with mild ($p<0.0001$) and severe ($p<0.0001$) local infection. The PC level was higher in patients with severe local infection than in those without infection ($p<0.001$) and in those with mild local infection ($p=0.004$). There were no significant differences in PC levels in the patients with mild local infection and in those without infection. The ROC analysis showed that the diagnostic significance of PC determination was excellent in generalized infection, very good in severe local infection, and very good when differentiating generalized from local infection.

Conclusion. Measuring PC is sure to contribute to the diagnosis of generalized and severe local infections in patients with IIRDs. However, when interpreting the PC values, it is necessary to take into account the pooled data: a specific rheumatic nosological entity and clinical, laboratory, and instrumental findings. The multimarker approach can be considered as a promising way to diagnose infections in IIRDs.

Keywords: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; infections; procalcitonin test.

For reference: Muravyeva NV, Belov BS, Tarasova GM. The role of the procalcitonin test in the diagnosis of infections in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):642-646 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-642-646

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) нередко осложняются инфекционным процессом, что может быть обусловлено как самой болезнью, так и иммуносупрессивной терапией [1, 2]. При этом существует опасность несвоевременного распознавания сопутствующей инфекции, поскольку клиническая картина и традиционные лабораторные тесты часто оказываются малоинформативными у больных активным ИВРЗ, а отрицательные результаты бактериологического исследования не исключают наличие инфекции [3]. Следствием этого может стать ошибка в выборе тактики ведения больных и, соответственно, ухудшение прогноза, так как при обострении ИВРЗ показано усиление иммуносупрессивной терапии, а в случае присоединения инфекции — отмена иммуносупрессивных препаратов и назначение антибактериальных средств. В современной клинической практике для диагностики сепсиса, тяжелых бактериальных инфекций, дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза, оценки эффективности лечения и прогноза при тяжелых инфекциях широко используют прокальцитонинотест [4, 5]. При этом работы, посвященные его применению в ревматологии, в достаточной степени противоречивы [6].

Цель настоящего исследования — оценить роль прокальцитонинотестов в диагностике инфекций при ИВРЗ.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни и амбулаторные карты 350 больных, находившихся под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У 325 больных (216 женщин, 109 мужчин в возрасте от 2 до 82 лет, средний возраст — $38,7 \pm 20,9$ года) диагностированы различные ИВРЗ: у 73 — системная красная волчанка (СКВ), у 67 — ревматоидный артрит (РА), у 53 — ювенильный артрит (ЮА), у 31 — системный васкулит (СВ), у 21 — системная склеродермия (ССД), у 18 — анкилозирующий спондилит (АС), у 13 — болезнь Стилла взрослых (БСВ), у 49 — другие ИВРЗ. У 25 больных ИВРЗ были исключены.

Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария). За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл. Полученные данные сопоставляли с таковыми в рекомендациях по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови: 0,1–0,25 нг/мл — вероятность бактериальной инфекции очень мала; 0,25–0,5 нг/мл — возможна локальная бактериальная инфекция; 0,5–2,0 нг/мл — высокая вероятность бактериальной инфекции, возможна системная бактериальная инфекция; 2,0–10,0 нг/мл — высокая вероятность системной бактериальной инфекции, возможен тяжелый сепсис; >10,0 нг/мл — высокая вероятность тяжелого сепсиса [7].

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. С целью определения диагностической значимости прокальцитонинотеста выполнялась оценка его чувствительности и специфичности, а также построение характеристических ROC-кривых с анализом площади под ними (AUC). При величине AUC 0,9–1,0 значи-

мость теста оценивалась как отличная, 0,8–0,9 — очень хорошая, 0,7–0,8 — хорошая, 0,6–0,7 — средняя, 0,5–0,6 — плохая.

Результаты

Инфекционный процесс был выявлен у 145 (44,6%) больных ИВРЗ, у 11 (7,6%) из них диагностирована генерализованная инфекция, у 134 (92,4%) — локальная. В зависимости от выраженности интоксикационного синдрома локальные инфекции были разделены на тяжелые ($n=61$) и легкие ($n=73$). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути ($n=42$), кожа, мягкие ткани и слизистые оболочки ($n=33$), мочевыделительная система ($n=23$; табл. 1).

Группа больных с генерализованной инфекцией включала 11 человек. У 5 из них инфекционный процесс развивался на фоне СКВ, у остальных — на фоне РА, СВ, болезни Шегрена (БШ), смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), остеоартрита (ОА), ЮА (по одному случаю). Медиана (Ме) уровня ПКТ составила в этой группе 3,6 [0,88; 11,3] нг/мл. У 8 (73%) из этих больных концентрация ПКТ превысила 2 нг/мл, у 3 (27%) — 10 нг/мл, что по приведенной выше градации соответствует высокой вероятности бактериальной инфекции или тяжелого сепсиса. Вместе с тем в трех случаях уровень ПКТ был низким: у двух больных с инфекционным эндокардитом (0,107 и 0,88 нг/мл) и у больной с гнойным артритом, осложнившимся сепсисом (0,15 нг/мл).

У больных с локальной инфекцией ($n=134$) Ме содержания ПКТ составила 0,16 [0,08; 0,38] нг/мл. У 96% па-

Таблица 1 Структура инфекций у больных ИВРЗ ($n=145$)

Инфекционные заболевания	Число больных
Генерализованная инфекция:	11
сепсис	9
инфекционный эндокардит	2
Локальная инфекция:	134
тяжелая	61
легкая	73
Поражение дыхательных путей и ЛОР-органов:	51
полисегментарная пневмония	18
очаговая пневмония	12
острый бронхит	5
острый фарингит	5
туберкулез легких	4
гнойный бронхит	3
гайморит	3
острый гнойный отит	1
Поражение кожи, мягких тканей и слизистых оболочек:	33
инфицированные трофические язвы, пролежни	12
герпетическая инфекция	7
абсцесс/флегмона	5
панариций/паронихии	4
кандидоз	3
гангрена пальцев	2
Инфекция мочевыводящих путей	23
Инфекционный артрит/остеомиелит	17
Поражение желудочно-кишечного тракта	5
Острые респираторные вирусные инфекции	4
Активный вирусный гепатит С	1

пациентов этой группы концентрация ПКТ не превышала 2 нг/мл, у 80% — 0,5 нг/мл.

При тяжелой локальной инфекции ($n=61$) Ме уровня ПКТ составила 0,33 [0,23; 0,88] нг/мл. У 69% пациентов этой группы он был $>0,25$ нг/мл. В 31,1% случаев содержание ПКТ находилось в интервале 0,25–0,5 нг/мл, что свидетельствует о возможном наличии локальной бактериальной инфекции. В то же время у 37,7% больных концентрация ПКТ находилась в интервале 0,5–2,0 нг/мл, что соответствует высокой вероятности бактериальной инфекции и возможному наличию системной инфекции. У 5 пациентов этой группы уровень ПКТ превышал 2 нг/мл, причем у двоих из них он был >10 нг/мл, что свидетельствует о высокой вероятности тяжелого сепсиса. Эти больные имели тяжелую инфекцию без генерализации процесса.

При легкой локальной инфекции ($n=73$) Ме уровня ПКТ составила 0,12 [0,05; 0,16] нг/мл. При этом в 46,6% случаев ПКТ находился в интервале 0,1–0,25 нг/мл, что соответствует низкой вероятности бактериальной инфекции. Только в трех случаях легкой локальной инфекции отмечено повышение концентрации ПКТ $>0,5$ нг/мл — при БСВ, системной форме ЮА и СКВ.

У больных без инфекции ($n=180$) Ме уровня ПКТ составила 0,11 [0,05; 0,17] нг/мл. У 85% пациентов он не превышал 0,25 нг/мл. При этом 45% значений этого показателя были ниже 0,1 нг/мл, что свидетельствует об отсутствии бактериальной инфекции. Вместе с тем в трех случаях уровень ПКТ был выше 2 нг/мл: у двух пациентов с системной формой ЮА (2,24 и 2,82 нг/мл) и больной РА с инфузионной реакцией на введение ритуксимаба без премедикации глюкокортикоидами (4,2 нг/мл). Следует подчеркнуть, что в группе больных без инфекции наиболее высокая концентрация ПКТ выявлена при БСВ — 0,39 [0,14; 0,51] нг/мл, системной форме ЮА — 0,17 [0,11; 0,56] нг/мл и СКВ — 0,11 [0,06; 0,15] нг/мл.

При генерализованной инфекции уровень ПКТ был значимо выше, чем у пациентов без инфекции ($p<0,0001$), а также с легкой ($p<0,0001$) и тяжелой ($p<0,0001$) локальной инфекцией. При локальной инфекции в целом уровень ПКТ был выше, чем в группе больных без инфекции ($p=0,01$). У больных с тяжелой локальной инфекцией уровень ПКТ был выше по сравнению с пациентами без инфекции ($p<0,001$) и с легкой локальной инфекцией ($p=0,004$). Достоверных различий содержания ПКТ в группах больных с легкой локальной инфекцией и без инфекции не выявлено.

Мы проанализировали традиционные лабораторные показатели воспаления в исследуемых группах больных. Оказалось, что у больных с генерализованной инфекцией СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) бы-

ли достоверно выше, чем у пациентов без инфекции и с легкой (но не тяжелой) локальной инфекцией ($p<0,01$ для обеих групп по СОЭ, $p<0,001$ для обеих групп по СРБ). Сходные данные получены в отношении СОЭ и СРБ при сравнении их у пациентов с тяжелой локальной инфекцией и без инфекции ($p<0,01$ для обеих групп по СОЭ и СРБ), а также у больных с тяжелой и легкой локальной инфекцией ($p<0,01$ для обеих групп по СОЭ и СРБ). Напротив, не было выявлено статистически значимых различий по СОЭ и СРБ у пациентов с легкой локальной инфекцией и без инфекции. Более того, ни одна из исследуемых групп значимо не отличалась от других по числу лейкоцитов.

Особый интерес представлял анализ уровня ПКТ, СРБ и СОЭ при некоторых ИВРЗ при наличии и отсутствии инфекции.

Среди больных СКВ преобладали пациенты с инфекцией. При этом 26,1% значений концентрации ПКТ находилось в интервале 0,5–2,0 нг/мл, 13% — в интервале 0,25–0,5 нг/мл. У 5 пациентов уровень ПКТ был выше 2 нг/мл. Вместе с тем у 50% больных он был ниже 0,25 нг/мл, у трети из них — ниже 0,1 нг/мл. У 96% больных СКВ без инфекции уровень ПКТ не превышал 0,25 нг/мл, при этом 59% значений концентрации ПКТ находились в интервале 0,1–0,25 нг/мл, у 37% больных уровень ПКТ был ниже 0,1 нг/мл.

У больных СКВ с инфекцией уровень ПКТ и СРБ (но не СОЭ) был выше, чем у пациентов без инфекции (табл. 2). Выявлена корреляция между уровнем ПКТ и СРБ ($r=0,53$; $p<0,001$) при наличии инфекции.

При БСВ, системной форме ЮА, РА, СВ, ССД, АС значимые различия по уровню ПКТ, СРБ и СОЭ у больных с инфекцией и без инфекции и корреляционные связи не выявлены.

По данным ROC-анализа, диагностическая значимость определения ПКТ при генерализованной инфекции отличная, при тяжелой локальной инфекции — очень хорошая, при дифференциации генерализованной инфекции от локальной — очень хорошая (рис. 1–3).

Как было указано выше, у 25 больных ИВРЗ были исключены. У четырех из них диагностирована генерализованная инфекция. При этом у двух больных уровень ПКТ превышал 10 нг/мл, а у двух пациентов с инфекционным эндокардитом (как мы наблюдали и в случаях с ИВРЗ) он был низким — 0,146 и 0,49 нг/мл. Медиана концентрации ПКТ у больных с локальной инфекцией составила 0,13 [0,07; 0,4] нг/мл, у пациентов без инфекции — 0,12 [0,11; 0,2] нг/мл. Значимых различий уровня ПКТ при генерализованной и локальной инфекции, а также при отсутствии инфекции у больных ИВРЗ и без ИВРЗ не выявлено.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика активного воспалительного ревматического процесса и инфекционных осложнений нередко вызывает большие затруднения, что диктует потребность в поиске биомаркера, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью. Несомненный интерес среди таких маркеров представляет ПКТ [8].

Наиболее высокая концентрация ПКТ (выше 2 нг/мл) наблюдается при системных бактериальных, паразитарных и грибковых инфекциях. При тяжелых вирус-

Таблица 2 Значения концентрации ПКТ, СРБ и СОЭ у больных СКВ ($n=73$), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Больные СКВ с инфекцией ($n=46$)	Больные СКВ без инфекции ($n=27$)
ПКТ, нг/мл	0,24 [0,14; 0,97]	0,11 [0,06; 0,15] *
СРБ, мг/л	37,9 [6,5; 145]	19,3 [7,2; 57,8] **
СОЭ, мм/ч	46 [18; 75]	37 [15; 60] ***

Примечание. * — $p=0,03$, ** — $p=0,02$, *** — $p>0,05$.

ных инфекциях, воспалительных заболеваниях неинфекционного генеза, а также при локальных бактериальных инфекциях уровень ПКТ соответствует нормальным значениям (до 0,1 нг/мл) или незначительно увеличивается до 0,3–1,5 нг/мл [9]. Метаанализ 9 исследований, посвященных оценке клинического значения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях, демонстрирует высокую информационную ценность определения ПКТ – AUC 0,91, чувствительность 75,0, специфичность 90,0 [10]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными: при генерализованных инфекциях уровень ПКТ у 73% больных значительно повышался, при локальных инфекциях у 80% – не превышал 0,5 нг/мл, при отсутствии инфекции у 85% был ниже 0,25 нг/мл, а в 45% случаев – ниже 0,1 нг/мл; диагностическая значимость ПКТ при генерализованной инфекции оценена как отличная, при тяжелой локальной инфекции – как очень хорошая, при дифференциации генерализованной инфекции от локальной – также как очень хорошая. По нашему мнению, значение концентрации ПКТ 2,0 нг/мл может быть предложено в качестве порогового при диагностике генерализованной инфекции у больных ИВРЗ, 0,25 нг/мл – для диагностики локальной инфекции тяжелого течения. Однако результаты определения ПКТ обязательно следует рассматривать в контексте имеющегося клинического симптомокомплекса и данных дополнительных исследований.

Наиболее высокие уровни ПКТ при отсутствии инфекции мы наблюдали у пациентов с БСВ. Эти данные сопоставимы с результатами других исследователей, которые показали, что уровень ПКТ у пациентов с БСВ даже при отсутствии инфекции превышал пороговые значения [11, 12]. Однако мы полагаем, что предложенное D.Y. Chen и соавт. [12] для этой категории больных пороговое значение ПКТ (1,4 нг/мл) не может считаться бесспорным из-за ограниченного числа наблюдений.

У больных системной формой ЮА без инфекции мы выявили более высокое содержание ПКТ, в отличие от других авторов [13], которые наблюдали повышенные уровни ПКТ только при наличии инфекционного процесса, что, вероятно, можно объяснить различными методиками определения ПКТ (количественный и полуколичественный метод).

У наших больных СКВ с инфекцией уровень ПКТ был значимо выше, чем у пациентов без инфекции, что сопоставимо с результатами других исследований [14, 15]. Вместе с тем у ряда больных СКВ мы наблюдали небольшое повышение концентрации ПКТ даже при отсутствии инфекции, что совпадает с данными ряда авторов [16, 17].

У больных СКВ с инфекцией уровень СРБ был значимо выше, чем у пациентов без инфекции, что соответствует данным E. El-Serougy и соавт. [18]. Более того, выявлена корреляция между уровнем ПКТ и СРБ при наличии инфекции, на что указывалось ранее [19].

Следовательно, сочетание высоких значений уровня ПКТ и СРБ при СКВ будет свидетельствовать о большей вероятности инфекционных осложнений. Некоторые авторы, напротив, не выявили значимых различий уровня СРБ у больных с инфекцией и без инфекции [14].

Вопрос о пороговом значении концентрации ПКТ при СКВ остается спорным. Ряд исследователей за пороговое значение принимают 0,5 нг/мл [16, 19, 20]. В то же время W.-L. Ho и соавт. [14] считают, что оно составляет 0,74 нг/мл. По мнению же некоторых авторов, уровень ПКТ вообще не обладает диагностической значимостью у больных СКВ, поскольку его значения при наличии и отсутствии инфекции не различаются [18, 21]. Мы поддерживаем мнение F.E. Ospina и соавт. [22] о том, что определения только одного биомаркера недостаточно для подтверждения или исключения инфекции у больных СКВ.

В нашем исследовании не выявлено достоверных различий уровня ПКТ при БСВ, системной форме ЮА, РА, СВ, ССД, АС у больных с инфекцией и без инфекции. Данный факт, очевидно, объясняется преобладанием легких локальных инфекций, а также малым числом наблюдений.

Мы не изучали влияние терапии на уровень ПКТ. При этом следует отметить, что данный вопрос крайне слабо и противоречиво освещен в имеющейся литературе.

Заключение

Таким образом, определение ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных и тяжелых локальных инфекций у больных ИВРЗ. Однако при интерпретации результатов прокальцитонинового теста необходимо учитывать совокупность имеющихся данных: конкретную ревматическую нозологию, результаты клиничко- лабора-

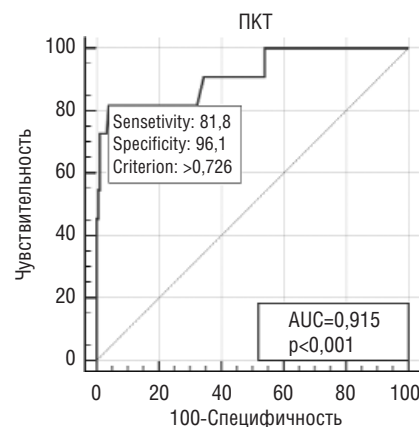


Рис. 1. Генерализованная инфекция

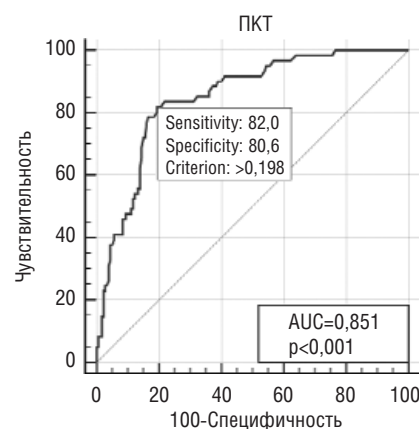


Рис. 2. Тяжелая локальная инфекция

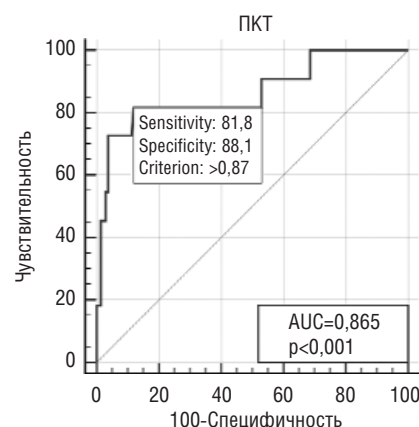


Рис. 3. Дифференциация генерализованной инфекции от локальной инфекции

торного и инструментального обследований. Перспективным направлением в диагностике инфекций при ИВРЗ можно считать мультимаркерный подход, который позволит нивелировать отрицательные характеристики отдельных параметров и повысить их значимость в распознавании инфекций у больных ИВРЗ. Вопросы определения пороговых значений уровня ПКТ при различных ИВРЗ, а также влияние иммуносупрессивной терапии на концентрацию ПКТ заслуживают дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Ehrenstein B. [Acute exacerbation of the underlying disease or infection: Which diagnostics are warranted in patients with immunosuppressive treatment for inflammatory rheumatic diseases?]. *Z Rheumatol*. 2019 Sep 11. doi: 10.1007/s00393-019-00705-1
- Ромашева МЛ, Прошин ДГ. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. Общая реаниматология. 2007;3(4):34-6 [Romasheva ML, Proshin DG. Diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007;3(4):34-6 (In Russ.)].
- Schuetz P, Chiappa V, Briel V, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322-31. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318
- Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):231-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu416
- Meisner M. Procalcitonin – biochemistry and clinical diagnosis. Bremen: UNI-MED; 2010. 128 p.
- Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):333-8 [Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Role of biomarkers in the diagnosis of bacterial infections in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):333-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338
- Вельков ВВ. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Клинико-лабораторный консилиум. 2008;25(6):46-52 [Vel'kov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. *Kliniko-Laboratornyy Konsilium = Clinical Laboratory Council of Physicians*. 2008;25(6):46-52 (In Russ.)].
- Wu J-Y, Shen C-J, Hsieh Y-C, et al. Use of serum procalcitonin to direct bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034-42. doi: 10.1002/art.34512
- Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123-8.
- Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infection inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1074-5. doi: 10.1136/ard.2008.098335
- Чомахидзе АМ, Алексеева ЕИ. Прокальцитониновый тест в дифференциальной диагностике синдрома аллергосепсиса. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):42-7 [Chomakhidze AM, Alekseeva EI. Procalcitonin test in the differential diagnosis of allergic sepsis syndrome. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2007;6(2):42-7 (In Russ.)].
- Ho W-L, Lan J-L, Chen D-Y, et al. Procalcitonin may be a potential biomarker for distinguishing bacterial infection from disease activity in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Formosan J Rheumatol*. 2009;23:52-8. doi: 10.1007/s10067-015-3020-0
- Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):988-9. doi: 10.1136/ard.60.10.988
- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998;26(5):274-6. doi: 10.1007/BF02962246
- Wallbach M, Vasko R, Hoffmann S, et al. Elevated procalcitonin levels in a severe lupus flare without infection. *Lupus*. 2016;25(14):1625-6. doi: 10.1177/0961203316651746
- El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, Maged LA. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus*. 2019;28(11):1329-36. doi: 10.1177/096120331877710
- Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(1):28-33 [Lapin SV, Maslyanskiy AL, Lazareva NM, et al. The value of quantitative analysis of procalcitonin in diagnostics of septic complications in patients with systemic autoimmune diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013;(1):28-33 (In Russ.)].
- Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1209-15. doi: 10.1007/s10067-014-2738-4
- Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(2):125-30. doi: 10.1177/0961203310378862
- Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56(Suppl 1):i46-i54. doi: 10.1093/rheumatology/kew340

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.

Эластические свойства артерий и центральное аортальное давление у больных анкилозирующим спондилитом

Аксенова Т.А., Иващенко Н.Ф., Горбунов В.В., Царенок С.Ю.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия 672000, Чита, ул. Горького, 39а

Chita State Medical, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia 39a, Gorky St., Chita 672000

Контакты:

Татьяна Александровна Аксенова;
tatianaks@mail.ru

Contact:

Tatiana Aksenova;
tatianaks@mail.ru

Поступила 01.05.19

В последние годы было показано увеличение артериальной жесткости при анкилозирующем спондилите (АС). Однако сегодня этот вопрос недостаточно изучен.

Цель исследования — изучить показатели центрального аортального давления и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов с АС и их взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания.

Материал и методы. Обследовано 47 пациентов с АС (34 мужчины и 13 женщин, средний возраст $37,0 \pm 10,1$ года). ASDAS-CRP составлял в среднем $3,2 \pm 0,9$, продолжительность АС — $6,0 \pm 4,6$ года, рентгенологическая стадия сакроилиита — $2,3 \pm 1,4$. В контрольную группу вошли 33 здоровых человека. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и офисным показателям артериального давления (АД). Центральное аортальное давление и СРПВ определялись посредством аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Для статистического анализа использовались критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. У пациентов с АС центральное систолическое и диастолическое давление было значительно выше, чем в контроле (соответственно $115,4 \pm 14,04$ и $101,1 \pm 10,2$ мм рт. ст., $p=0,00001$, и $78,6 \pm 12,3$ и $71,8 \pm 7,3$ мм рт. ст., $p=0,001$). Пациенты с АС продемонстрировали увеличение пульсового аортального давления по сравнению с контрольной группой на $38,9\%$ ($34,3 \pm 9,1$ и $25,4 \pm 8,3$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,0001$). СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте у больных АС составила в среднем $6,6 \pm 1,7$ м/с, в контроле — $5,2 \pm 0,96$ м/с ($p=0,0001$). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь СРПВ с расстоянием затылок–стена ($r=0,36$; $p=0,01$) и обратная — с тестом Шобера ($r=-0,54$; $p=0,0001$).

Заключение. У пациентов с АС выявлено повышение показателей артериальной ригидности, таких как СРПВ, центральное систолическое давление, центральное диастолическое давление, центральное пульсовое давление. Была продемонстрирована взаимосвязь СРПВ с клиническими данными.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; центральное аортальное давление; артериальная ригидность; скорость распространения пульсовой волны.

Для ссылки: Аксенова ТА, Иващенко НФ, Горбунов ВВ, Царенок СЮ. Эластические свойства артерий и центральное аортальное давление у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):647–650.

ARTERIAL ELASTIC PROPERTIES AND CENTRAL AORTIC PRESSURE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Gorbunov V.V., Tsarenok S.Yu.

In recent years, arterial stiffness has been shown to be increased in ankylosing spondylitis (AS). However, this issue has not been sufficiently studied today.

Objective: to investigate central aortic pressure values and pulse wave velocity (PWV) in patients with AS and their relationship to the clinical manifestations of the disease.

Subjects and methods. A total of 47 patients (mean age $37,0 \pm 10,1$) with AS were examined. ASDAS-CRP averaged $3,2 \pm 0,9$; the duration of AS was $6,0 \pm 4,6$ years; and the radiographic stage of sacroiliitis was $2,3 \pm 1,4$. A control group included 33 healthy individuals. The groups were matched for age, gender, and office blood pressure (BP). Central aortic pressure and PWV were determined by applanation tonometry on a SphygmoCor apparatus (AtCorMedical, Australia). The Mann-Whitney U test and the Spearman correlation coefficient test were used for statistical analysis. **Results and discussion.** In the patients with AS, central systolic and diastolic BP was significantly higher than that in the controls ($115,4 \pm 14,04$ and $101,1 \pm 10,2$ mm Hg, $p=0,00001$ and $78,6 \pm 12,3$ and $71,8 \pm 7,3$ mm Hg respectively, $p=0,001$). The patients with AS showed a $15,01\%$ increase in mean central aortic pressure values compared to the control group ($106,5 \pm 13,7$ and $92,6 \pm 9,4$ mm Hg, respectively; $p=0,0001$). Carotid-femoral PWV averaged $6,6 \pm 1,7$ m/sec in the patients with AS and $5,2 \pm 0,96$ m/sec in the controls ($p=0,0001$). There was a direct correlation of PWV with the occiput-wall distance $r=0,36$; $p=0,01$ and an inverse correlation with Schober's test ($r=-0,54$; $p=0,0001$).

Conclusion. The patients with AS were found to have increased arterial stiffness parameters, such as PWV, central aortic pressure, central diastolic BP, and central hemodynamic pressure. PWV was demonstrated to be related to clinical data.

Keywords: ankylosing spondylitis; central aortic pressure; arterial stiffness, pulse wave velocity.

For reference: Aksenova TA, Ivashchenko NF, Gorbunov VV, Tsarenok SYu. Arterial elastic properties and central aortic pressure in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):647–650 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-647-650

Среди воспалительных заболеваний суставов анкилозирующий спондилит (АС) по частоте находится на втором месте после ревматоидного артрита. В последнее десятилетие в нашей стране число больных АС увеличилось, и в 2016 г. заболеваемость спондилопатиями со-

ставляла 98,2 на 100 тыс. населения [1]. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, образованием синдесмофитов, анкилозированием позвоночника и суставов, однако для прогноза большое значение имеют и внескелетные про-

явления, прежде всего поражение сердца и сосудов. Высокая частота кардиальных осложнений присуща большинству ревматических заболеваний, что позволяет считать поражение сердечно-сосудистой системы одним из универсальных системных проявлений воспалительного процесса [2].

Учитывая природу этого заболевания, основной причиной повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АС традиционно считают персистирующее системное воспаление. Однако механизмы, связывающие системное воспаление и кардиоваскулярные осложнения, у больных АС до сих пор полностью не выявлены. Установлено, что системное воспаление при данной патологии может приводить к развитию дислипидемии и дисфункции эндотелия [3].

В литературе имеются сведения о более высоких, по сравнению с общей популяцией, уровнях кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных АС, хотя следует отметить, что данные по этому вопросу немногочисленны и несколько разнонаправлены. Так, при проведении десятилетнего проспективного наблюдения было выявлено, что пациенты с АС имеют больший риск развития инфаркта миокарда, чем лица без спондилоартрита, при этом риск возникновения стенокардии напряжения не превышает общепопуляционный [4]. S. Brophy и соавт. [5] продемонстрировали отсутствие увеличения частоты фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов у больных АС. В то же время в исследованиях других авторов показано увеличение риска инфаркта миокарда при АС [6, 7]. Таким образом, актуальной проблемой является изучение роли различных факторов сердечно-сосудистого риска в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии у больных АС, что может способствовать совершенствованию тактики ведения таких больных.

Одним из актуальных направлений научных исследований является изучение роли центрального аортального давления и артериальной ригидности в развитии сердечно-сосудистой патологии. Известно, что повышение жесткости артериального русла является независимым фактором кардиоваскулярного риска и ассоциируется с увеличением частоты инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), расслаивающей аневризмы аорты, общей смертности от сердечно-сосудистых событий и определяет прогноз в клинической практике [8]. Увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и центрального пульсового давления рассматриваются как независимые факторы риска возникновения кардиоваскулярной патологии [9]. В связи с этим особый интерес представляет вопрос взаимосвязи артериальной ригидности и сопряженного с ней сердечно-сосудистого риска, с клиническими, лабораторными и рентгенологическими параметрами, характеризующими АС.

Цель исследования — оценить показатели сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных АС.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование 47 пациентов с АС (34 мужчины и 13 женщин, средний возраст — $37,0 \pm 10,1$ года). Исследование соответствовало стандартам GCP и принципам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №74 от 06.11.2015 г.). Все пациенты и лица контрольной группы

подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения в основную группу был диагноз АС, соответствующий российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС. Критерии исключения из основной группы: возраст старше 60 лет и младше 18 лет, другие системные заболевания соединительной ткани, артриты другой этиологии, гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертензии, сосудистые заболевания головного мозга (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий), сахарный диабет, индекс массы тела (ИМТ) $>40,0$ кг/м², острые инфекции, хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, хроническая почечная и печеночная недостаточность, хронический алкоголизм, нарушение функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, беременность, лактация, синдром обструктивного апноэ сна.

Контрольная группа включала 33 человека, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие АС, артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваний, отсутствие патологических отклонений от общепринятых нормативов при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании. Критерии исключения из контрольной группы: все критерии исключения из клинической группы, курение, любая патология с нарушением функции органов и систем.

Длительность АС варьировала от 0,5 до 20 лет (в среднем $6,0 \pm 4,6$ года). Рентгенологическая стадия сакроилиита составила в среднем $2,3 \pm 1,4$, ASDAS-CPB — $3,2 \pm 0,9$. Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты в средних суточных дозах, пять больных принимали сульфасалазин в средней дозе 2 г/сут. Пятеро больных ранее (более чем за 6 мес до включения в исследование) получали инфликсимаб, на момент исследования данное лечение не проводилось.

Всем пациентам проведено исследование липидов крови. Были выявлены следующие показатели: общий холестерин — $4,2 \pm 0,8$ ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности — $2,3 \pm 0,7$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — $1,05 \pm 0,2$ ммоль/л, триглицериды — $1,17 \pm 0,47$ ммоль/л, индекс атерогенности — $2,8 \pm 1,1$.

Всем включенным в исследование лицам проводилась аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны для измерения центрального аортального давления и СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). В основе аппланационной тонометрии лежит регистрация пульсовой волны при «уплощении» артерии. Преобразование пульсовой волны на лучевой артерии в аортальную осуществляется благодаря трансформирующей обратной функции, валидированной относительно инвазивного измерения центрального артериального давления (АД).

Анализировали следующие показатели:

- СРПВ (PWV) на каротидно-фemorальном сегменте, м/с;
- центральное систолическое давление (C-SP), мм рт. ст.;
- центральное диастолическое давление (C-DP), мм рт. ст.;
- центральное пульсовое давление (C-PP), мм рт. ст.;
- давление аугментации (AP), мм рт. ст.;

- индекс аугментации (Alx), %;
- продолжительность периода изгнания (ED), %;
- показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SERV), %;
- время первого пика волны давления (AT1), мс;
- время второго пика волны давления (T2), мс;
- время начала отраженной волны (Tr), мс;
- конечное систолическое давление (ESP), мм рт. ст.;
- давление в точке раннего систолического пика (P1Dp), мм рт. ст.;
- индекс времени центрального напряжения (PTIsyst);
- индекс времени центральной диастолы (PTIdyast);
- среднее систолическое аортальное давление (MPsyst), мм рт. ст.;
- среднее диастолическое аортальное давление (MPdyast), мм рт. ст.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В тексте и в таблице результаты представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки различий между группами был использован U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Офисные значения АД и числа сердечных сокращений (ЧСС) у больных АС и в контроле были сопоставимы. Так, систолическое АД составило в среднем $124,3 \pm 11,2$ и $112,3 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p=0,05$), диастолическое – $67,7 \pm 8,3$ и $67,0 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p=0,47$). ЧСС – $73,7 \pm 5,1$ в минуту и $70,6 \pm 7,2$ в минуту ($p=0,21$) соответственно.

По сравнению с контрольной группой у пациентов с АС C-SP было выше на 14,1% ($p=0,00001$), C-DP – на 9,4% ($p=0,006$), C-PP – на 38,9% ($p=0,0001$), PTIsyst – на 15,9% ($p=0,0001$; см. таблицу), P1Dp – на 19,9% ($p=0,0001$), ESP – на 15,01% ($p=0,0001$), MPsyst и MPdyast – на 13,4 и 10,9% соответственно ($p=0,0001$ в обоих случаях).

Показателем, характеризующим коронарный кровоток в используемом методе исследования, является индекс Buckberg (SERV), который рассчитывается как отношение площади диастолы к систолической площади аортальной пульсовой волны. В группе больных АС SERV имел тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми людьми. Это, вероятно, связано с тем, что уменьшение давления в аорте в диастолу вследствие повышения ее ригидности и возвращения отраженных волн к устью аорты во время систолы приводит к ухудшению перфузии венечных артерий. В дополнение к этому PTIdyast у больных АС был выше на 11,6% ($p=0,001$), AT1 – на 7,1% ($p=0,003$), AP – на 78,7% ($p=0,042$), Alx – на 87,0% ($p=0,025$).

СРПВ (PWW) на каротидно-фemorальном сегменте в основной группе была выше на 26,9% ($p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой.

Выявлена корреляционная взаимосвязь между рядом клинических параметров и показателями артериальной ригидности. Функциональный индекс BASMI демонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь со СРПВ ($r=0,34$; $p=0,016$) и обратную – с временем начала отраженной волны ($r=-0,29$; $p=0,041$). СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте прямо коррелировала с расстоянием затылок–стена ($r=0,36$; $p=0,01$) и обратно – с тестом Шобера ($r=-0,54$; $p=0,0001$).

Полученные результаты сопоставимы с данными суточного мониторинга параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления на аппарате BPLab v.3.2 (ООО «Петр Телегин», Россия) [10]. В данном исследовании нами было показано, что средняя и максимальная за сутки СРПВ у пациентов с АС были повышены по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что использованный в настоящем исследовании метод аппланационной тонометрии является, согласно заключению консенсуса экспертов, эталонным способом оценки СРПВ [11]. Другие методики регистрации СРПВ демонстрируют однонаправленные результаты. Так, СРПВ на пальцах ног, определявшаяся на аппарате pOpmetre (Axelite SaS, Франция), у 22 пациентов с АС была выше, чем в контрольной группе [12].

Полученные нами результаты в целом сопоставимы с данными других авторов, однако в большинстве исследований показатели артериальной ригидности у больных АС изучались на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами. Не было отмечено изменения СРПВ, измеренной на аппарате SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), на фоне 24-недельной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α у 28 больных АС. Отсутствие изменений СРПВ, центрального пульсового давления и индекса аугментации на фоне терапии авторы связывают с сохраняющейся, несмотря на проводимую терапию, активностью воспалительного процесса [13].

Сходные данные были получены при использовании голимумаба у больных АС: СРПВ и толщина комплекса интима–медиа не снизились, а, напротив, даже несколько возросли на фоне 6- и 12-месячной терапии голимумабом, что авторы объясняют сохраняющимся неконтролируемым воспалением, несмотря на удовлетворительный клинический ответ [14].

В 2012 г. Н.А. Гуреевой и соавт. [15] проводилось исследование параметров жесткости артериального русла с помощью монитора АД BPLab у больных АС при лечении инфликсимабом. На фоне данной терапии на протяжении

Показатели аппланационной тонометрии, M $\pm$ SD

Параметры	Группа АС (n=47)	Контрольная группа (n=33)	p
C-SP, мм рт. ст.	115,4 $\pm$ 14,04	101,1 $\pm$ 10,2	0,00001
C-DP, мм рт. ст.	78,6 $\pm$ 12,3	71,8 $\pm$ 7,3	0,006
C-PP, мм рт. ст.	34,3 $\pm$ 9,1	25,4 $\pm$ 8,3	0,0001
AP, мм рт. ст.	5,9 $\pm$ 6,2	3,3 $\pm$ 4,7	0,042
Alx, %	14,4 $\pm$ 13,8	7,7 $\pm$ 11,6	0,025
ED, %	36,4 $\pm$ 3,9	38,4 $\pm$ 12,5	0,307
SERV, %	150,0 $\pm$ 24,3	160,8 $\pm$ 23,6	0,051
AT1, мс	104,5 $\pm$ 11,3	97,5 $\pm$ 8,7	0,003
T2, мс	199,6 $\pm$ 22,4	205,5 $\pm$ 21,9	0,243
Tr, мс	140,8 $\pm$ 11,8	139,4 $\pm$ 9,5	0,596
P1Dp, мм рт. ст.	30,4 $\pm$ 6,3	25,1 $\pm$ 5,5	0,0001
PTIsyst	2311,4 $\pm$ 338,0	1994,2 $\pm$ 214,9	0,0001
PTIdyast	3436,8 $\pm$ 523,7	3077,4 $\pm$ 407,5	0,001
ESP, мм рт. ст.	106,5 $\pm$ 13,7	92,6 $\pm$ 9,4	0,0001
MPsyst, мм рт. ст.	105,2 $\pm$ 12,7	92,7 $\pm$ 8,3	0,0001
MPdyast, мм рт. ст.	90,2 $\pm$ 12,0	81,3 $\pm$ 8,07	0,0001
PWW, м/с	6,6 $\pm$ 1,7	5,2 $\pm$ 0,96	0,0001

2 и 6 мес СРПВ снижалась, более выраженное снижение наблюдалось в группе с длительностью заболевания менее 5 лет. Сходную динамику демонстрировали индекс аугментации, индекс ригидности артерий и время распространения пульсовой волны.

Поскольку персистирующее иммунное воспаление приводит к формированию синдесмофитов и анкилозированию крестцово-подвздошных суставов, выявление корреляционной взаимосвязи СРПВ с функциональным индексом BASMI, расстоянием затылок–стена и тестом Шобера также, по нашему мнению, отражает роль воспалительного компонента в повышении артериальной ригидности.

Таким образом, в нашем исследовании было продемонстрировано увеличение СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте, а также показателей центрального систолического, диастолического и пульсового давления у больных АС по сравнению с группой здоровых лиц. Выявленные взаимосвязи параметров артериальной ригидности с клиническими показателями вносят определенный вклад в понимание патогенеза кардиальных нарушений при АС, однако, несомненно, требуются дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266–70 [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes ShF. The dynamics of the incidence of rheumatic diseases of the adult population of Russia in 2010–2014. *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):266–70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
2. Маслянский АЛ, Звартау НЭ, Колесова ЕП и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–80 [Maslyanskiy AL, Zvartau NE, Kolesova EP, et al. Endothelial function in patients with rheumatologic diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):168–80 (In Russ.)].
3. Divecha H, Naveed S, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci*. 2005;109:171–6. doi: 10.1042/CS20040326
4. Гайдуква ИЗ, Ребров АП. Риск появления ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом по результатам десятилетнего проспективного наблюдения (исследование Прогресс). Клиницист. 2016;10(3):26–9 [Gaidukova IZ, Rebrov AP. The risk of coronary artery disease development in patients with ankylosing spondylitis (Bechterev's disease) and psoriatic arthritis: a 10-year prospective follow-up study. *Klinicist*. 2016;10(3):26–9 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-26-31
5. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis – a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(2):140–5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.02.008
6. 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(11):2167–72.
7. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):409–16. doi: 10.7326/M14-2470
8. Лукьянов ММ, Бойцов СА. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической

Заключение

СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте у пациентов с АС была повышена на 26,9% по сравнению с контрольной группой. Центральное систолическое давление, центральное диастолическое давление, центральное пульсовое давление, среднее систолическое и среднее диастолическое аортальное давление, индекс времени центрального напряжения, давление в точке раннего систолического пика, конечное систолическое давление и некоторые другие показатели артериальной ригидности у больных АС были выше, чем у здоровых лиц. Выявлены корреляционные взаимосвязи СРПВ с клиническими проявлениями АС.

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.

- практике. Сердце. 2010;9(3):156–9 [Lukyanov MM, Bojczov SA. Bout of arterial wall as a factor of cardiovascular risk and prognosis in clinical practice. *Serdce = Heart*. 2010;9(3):156–9 (In Russ.)].
9. Милиагин ИВ, Филичкин ЕД, Шпынев КВ и др. Контурный анализ центральной и периферической пульсовой волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2009;15(1):78–85 [Milyagin VA, Filichkin DE, Shpynev KV, et al. Contour analysis of central and peripheral pulse waves in healthy subjects and in hypertensives. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(1):78–85 (In Russ.)].
10. Аксенова ТА, Ивашенко НФ, Царенок СЮ. Центральное аортальное давление и артериальная ригидность у больных анкилозирующим спондилоартритом при суточном мониторингировании. Забайкальский медицинский вестник. 2016;(3):52–9 [Aksenova TA, Ivashchenko NF, Tsarenok SYu. Central aortic pressure and arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis during the daily monitoring procedure. *Zabaika'skij Medicinskij Vestnik = Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;(3):52–9 (In Russ.)].
11. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254
12. Becerra RC, Cardona-Müller D, Cardona-Munoz E, et al. Evaluation of Central Aortic Blood Pressure and Pulse Wave Velocity in subjects with Ankylosing Spondylitis compared with healthy controls. *J Hypertens*. 2018;36:259. doi: 10.1097/01.hjh.0000549060.86862.99
13. Karkucac M, Capkin E, Kiris A. Arterial stiffness and anti-tumor necrosis factor- α therapy in ankylosing spondylitis: results with long-term two year follow-up. *Arch Rheumatol*. 2014;29(4):250–6. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2014.4261
14. Tam L-S, Shang Q, Kun EW, et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1065–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1539
15. Гуреева НА, Горайнов ИИ, Степченко МА. Изменения параметров жесткости артериального русла у больных болезнью Бехтерева на фоне лечения инфликсимабом. Вестник новых медицинских технологий. 2012;21(4):26–8 [Gureeva NA, Goryanov II, Stepchenko MA. The changes of vessel wall rigidity in patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2012;21(4):26–8 (In Russ.)].

Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

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

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

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

Контакты:

Максим Сергеевич Елисеев;
elicmax@rambler.ru

Contact:

Maksim Eliseev;
elicmax@rambler.ru

Поступила 10.09.19

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) чаще встречается в пожилом возрасте. Возрастные особенности заболевания не изучены.

Цель исследования — изучение возрастных особенностей БДПК.

Материал и методы. Ретроспективно было проанализировано 113 пациентов (54 мужчины и 59 женщин), получавших стационарное или амбулаторное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерии включения: возраст старше 18 лет, кристалл-верифицированный диагноз БДПК, подписанное информированное согласие. Пациенты были разделены на две группы: старше 55 лет ($n=38$) и моложе 55 лет ($n=75$). Сравнивали частоту клинических симптомов, в том числе фенотипов в соответствии с рекомендациями EULAR, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в симптоматической терапии, частоту выявления хондрокальциноза (ХК) в коленных и лучезапястных суставах по результатам рентгенографии, антропометрические показатели, лабораторные показатели [сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинина, мочевой кислоты, паратгормона, магния, фосфора, общего кальция], наличие факторов, ассоциирующихся с БДПК [травмы суставов в анамнезе, семейные случаи ХК, гипомагниемия, гиперпаратиреоз (ГПТ), гемохроматоз, гипомагниемия, ревматоидный артрит (РА), подагра, хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 3 -й ст., факт приема мочегонных препаратов].

Результаты и обсуждение. Из 113 обследованных пациентов с БДПК 38 (33,6%) были моложе 55 лет. Наиболее частым клиническим вариантом БДПК являлся хронический артрит ($n=54$; 47,8%), реже — остеоартрит (ОА) с кристаллами пирофосфата кальция (ПФК; $n=35$; 31%) и острый артрит ($n=24$; 21,2%), их частота в сформированных группах не различалась.

Интенсивность боли по ВАШ у больных старше 55 лет была больше, чем в более молодом возрасте (50 [40; 70] и 40 [25; 54] мм соответственно; $p<0,001$); они чаще были вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин (94,7 и 76,3% соответственно; $p=0,0039$) и имели более высокий сывороточный уровень СРБ (4,1 [1,9; 10,3] и 2,1 [1,9; 10,3] мг/л соответственно; $p=0,0034$), однако количество пациентов с концентрацией СРБ >5 мг/дл в обеих группах было сопоставимым. Семейные случаи БДПК были зафиксированы у двух пациентов моложе 55 лет. ХК по данным рентгенографии коленных суставов выявлялся у 65 (57,5%) пациентов после 55 лет — достоверно чаще, чем в более молодом возрасте (68 и 36,8% соответственно; $p=0,001$). При рентгенографии кистей ХК обнаружен у 21 пациента (18,6%), он также чаще встречался после 55 лет (25,3 и 5,3% соответственно; $p=0,001$).

К числу факторов, ассоциирующихся с БДПК, относят ОА, подагру, гиперпаратиреоз, РА и ХБП ≥ 3 -й ст.; в настоящем исследовании они были выявлены соответственно в 91 (80,5%), 28 (24,8%), 14 (12,4%), 5 (4,4%) и 12 (11%) случаях. Значимых различий по частоте выявления этих заболеваний у больных моложе и старше 55 лет не было. Также по одному пациенту имели гипомагниемия и гемохроматоз, оба были моложе 55 лет.

Заключение. Распространенность БДПК в молодом возрасте может быть недооценена: 33,6% наших пациентов с БДПК, подтвержденной выявлением кристаллов ПФК в синовиальной жидкости, были моложе 55 лет. При этом частота отдельных фенотипов и основных факторов, ассоциирующихся с БДПК, в разных возрастных группах идентична. В возрасте старше 55 лет БДПК характеризуется более частым выявлением рентгенологических признаков ХК, большей потребностью в приеме НПВП и колхицина, большим уровнем СРБ.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз; возраст; кристаллы пирофосфата кальция.

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):651–656.

AGE-RELATED FEATURES OF CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N.

Calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is more common at an old age. The age-related features of the disease have not been studied.

Objective: to study age-related features of CPPD.

Subjects and methods. A total of 113 patients (54 men and 59 women) who had received inpatient or outpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology were retrospectively analyzed. The inclusion criteria were age older than 18 years, crystal-verified diagnosis of CPPD, and a signed informed consent.

The patients were divided into two groups: 1) older than 55 years ($n=38$) and younger than 55 years ($n=75$). The investigators compared the frequency of clinical symptoms, including phenotypes in accordance with the EULAR recommendations, the intensity of pain with a visual analogue scale (VAS), the need for symptomatic therapy, detection rates for chondrocalcinosis (CC) in the knee and wrist joints by radiography, anthropometric and laboratory (the serum levels of C-reactive protein (CRP), creatinine, uric acid, parathyroid hormone, magnesium, phosphorus, and total calcium) features, the presence of CPPD-associated factors (a history of joint injuries, family CC cases, hypomagnesemia, hyperparathyroidism (HPT), hemochromatosis, hypomagnesemia, rheumatoid arthritis (RA), gout, chronic kidney disease (CKD) Stage ≥ 3 , and use of diuretics).

Results and discussion. Thirty-eight (33.6%) of the 113 examined patients with CPPD were aged less than 55 years. The most common clinical form of CPPD was chronic arthritis (n=54; 47.8%), the less common forms were osteoarthritis (OA) with calcium pyrophosphate (CPP) crystals (n=35; 31%) and acute arthritis (n=24; 21.2%); their rates did not differ in the formed groups.

In patients older than 55 years, the pain intensity according to VAS was higher than that at a younger age (50 [40; 70] mm and 40 [25; 54] mm, respectively; $p<0.001$); they had more frequently to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or colchicine (94.7 and 76.3%, respectively; $p=0.0039$) and had a higher serum CRP level (4.1 [1.9; 10.3] and 2.1 [1.9; 10.3] mg/L, respectively; $p=0.0034$); however, the number of patients with a CRP concentration of >5 mg/dL was comparable for both groups. Family CPPD cases were recorded in two patients less than 55 years of age. Knee joint radiography significantly more frequently revealed CC in 65 (57.5%) patients aged older than 55 years than that at a younger age (68 and 36.8%, respectively; $p=0.001$). Hand radiography detected CC in 21 (18.6%) patients, it was also more common in those aged older than 55 years (25.3 and 5.3%, respectively; $p=0.001$).

The CPPD-associated factors include OA, gout, HPT, RA, and CKD ≥ 3 Stage; these diseases detected in this study were seen in 91 (80.5%), 28 (24.8%), 14 (12.4%), 5 (4.4%), and 12 (11%) cases, respectively. There were no significant differences in the detection rates for these diseases in patients younger and older than 55 years of age. Also, one patient had hypomagnesemia and one patient had hemochromatosis; both were younger than 55 years old.

Conclusion. The prevalence of CPPD at a young age can be underestimated: 33.6% of the patients with CPPD confirmed by the detection of CPP crystals in synovial fluid were aged less than 55 years. Moreover, the frequency of individual phenotypes and main CPPD-associated factors is identical in different age groups. At the age of older than 55 years, CPPD is characterized by the more frequent detection of radiographic signs of CC, a greater need for NSAIDs and colchicine, and a high level of CRP.

Keywords: calcium pyrophosphate deposition disease; chondrocalcinosis; age; calcium pyrophosphate crystals.

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):651–656 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656

В последние годы возрос интерес к болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК). Обусловлено это не только появлением современных методов диагностики, но и ростом заболеваемости, а также снижением возраста дебюта БДПК [1].

Признанными факторами риска возникновения БДПК являются пожилой возраст, остеоартрит (ОА) и метаболические нарушения, такие как первичный гиперпаратиреоз (ГПТ), гемохроматоз, гипомagneзиемия, гипофосфатазия, а также травмы суставов и генетическая предрасположенность, связанная с определенными мутациями и полиморфизмом гена *ANKK1* [2–4]. БДПК встречается довольно часто, а старение, бесспорно, является основным фактором риска хондрокальциноза (ХК) – основного рентгенологического признака БДПК. По данным разных авторов, распространенность ХК в возрасте 60 лет колеблется от 7 до 10%, у 65–74-летних – от 7,8 до 15%, после 85 лет – от 21,1 до 40% [3, 5–8]. Учитывая распространенность БДПК, можно предположить, что ХК в США имеется приблизительно у 8–10 млн человек [3].

Благодаря улучшению диагностики БДПК все чаще выявляется в среднем и даже молодом возрасте, однако частота ее в этой возрастной группе пока изучена недостаточно [9, 10].

Информация о связи БДПК с сопутствующими заболеваниями и различными факторами риска довольно противоречива. Большая часть из них (гиперпаратиреоз – ГПТ, гипомagneзиемия, гемохроматоз, гипофосфатазия) встречаются относительно редко, также связаны с возрастом и не позволяют в полной мере объяснить увеличение распространенности заболевания [5].

Целью настоящей работы являлся анализ клинических форм БДПК и частоты выявления факторов, ассоциирующихся с БДПК, в зависимости от возраста.

Материал и методы

Ретроспективно было проанализировано 113 пациентов, получавших стационарное или амбулаторное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Среди них было 59 женщин и 54 мужчины с достоверным диагнозом

БДПК, в каждом случае подтвержденным выявлением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ). Средний возраст составил $60,2 \pm 11,8$ года. Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз БДПК, подписанное информированное согласие.

Исследование СЖ на наличие кристаллов ПФК проводилось методом поляризационной микроскопии с компенсатором (Olympus CX31-P, Япония). Рентгенография коленных суставов выполнялась в переднезадней и латеральной проекциях, кистей – в прямой проекции на аппарате Stephanix (Франция).

Пациенты были разделены на две группы: моложе и старше 55 лет. Сравнивали частоту острого и хронического артрита, ОА с кристаллами ПФК, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в симптоматической терапии, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин за предшествующий год, частоту выявления ХК в коленных и лучезапястных суставах при рентгенографии, антропометрические показатели, индекс массы тела (ИМТ).

Всем пациентам определяли сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинина, мочевой кислоты (МК), паратгормона, магния, фосфора, общего кальция. Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, паратгормон определялся хемилюминесцентным иммуноаналитическим методом (референсные значения – 15–65 пг/мл).

Сравнивались частота травм суставов в анамнезе, семейных случаев ХК, наличие гипомagneзиемии (концентрация магния в плазме $<0,7$ ммоль/л), ГПТ (паратгормон сыворотки >65 пг/мл), сопутствующих заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА), подагру, хроническую болезнь почек (ХБП) ≥ 3 -й ст., а также приема мочегонных препаратов. Диагнозы РА, ОА, подагры выставлялись в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [11].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. Величина СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м² считалась признаком ХБП ≥ 3 -й ст.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Биостатистика (StatSoft Inc., США), методов 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 значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 113 пациентов с БДПК 38 (33,6%) были моложе 55 лет. Характеристика включенных в исследование пациентов с БДПК представлена в таблице.

Наиболее частым клиническим вариантом БДПК оказался хронический артрит, который выявлен у 54 (47,8%) пациентов. У 35 (31%) больных был ОА с кристаллами ПФК и у 24 (21,2%) — острый артрит. Частота этих фенотипов заболевания не зависела от возраста (см. таблицу).

Интенсивность боли по ВАШ в старшей возрастной группе была выше, чем у пациентов моложе 55 лет (50 [40; 70] и 40 [25; 54] мм соответственно; $p < 0,001$); они также чаще были вынуждены принимать НПВП и/или колхицин (94,7 и 76,3% соответственно; $p = 0,0039$), и уровень СРБ у них был выше ($p = 0,0034$), однако число пациентов, у которых он превышал верхнюю границу нормы, в обеих группах было сопоставимым.

ХК по данным рентгенографии коленных суставов был выявлен у 65 (57,5%) пациентов (значимо чаще — в возрасте старше 55 лет; $p = 0,001$). При рентгенографии кистей ХК был обнаружен у 21 пациента (18,6%), также чаще после 55 лет (25,3 и 5,3%; $p = 0,001$).

К числу факторов, ассоциирующихся с БДПК, относят ОА коленных суставов и/или суставов кистей, подагру, ГПТ, РА и ХБП ≥ 3 -й ст., в настоящем исследовании они были выявлены соответственно в 91 (80,5%), 28 (24,8%), 14 (12,4%), 5 (4,4%) и 12 (11%) случаях. Также по одному пациенту имели гипомagneмию и гемохроматоз, оба были моложе 55 лет. При этом сочетание БДПК с РА во всех 5 случаях было

зафиксировано в группе пациентов старше 55 лет, они также чаще принимали диуретики ($p = 0,01$). Частота подагры и ХБП ≥ 3 -й ст., как и уровень МК и креатинина, в обеих группах были сопоставимы. Травмы в анамнезе отмечались у 59 пациентов. Их частота в обеих группах существенно не различалась. Семейные случаи БДПК были зафиксированы у двух пациентов в возрасте моложе 55 лет (у матери 39 лет и ее 20-летнего сына).

Обсуждение

Известно, что старение является основным фактором риска возникновения БДПК. Так, по данным одного из наиболее подробных анализов, частота ХК увеличивается в 2 раза каждые 10 лет начиная с 60-летнего возраста [5].

Общая характеристика пациентов с БДПК

Показатели	Все пациенты (n=113)	Моложе 55 лет (n=38)	Старше 55 лет (n=75)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	59,1 $\pm$ 11,8	46,8 $\pm$ 7,1	65,6 $\pm$ 7,9	< 0,1 ⁶
Пол, n (%):				
мужчины	54 (47,8)	19 (50)	35 (46,7)	0,73
женщины	59 (52,2)	19 (50)	40 (53,3)	0,64
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	28,9 $\pm$ 5,3	28,8 $\pm$ 5,8	28,9 $\pm$ 5,07	0,69
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	42 (37,2)	13 (34,2)	29 (38,7)	0,64
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 61,5]	40 [25; 54]	50 [40; 70]	0,0062
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [1,3; 8,3]	2,1 [0,7; 5,5]	4,1 [1,9; 10,3]	0,0034
СРБ >5 мг/л, n (%)	44 (38,9)	11 (28,9)	33 (44)	0,12
Креатинин, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	73 [63; 90]	74,9 [63,5; 90]	73 [63; 90]	0,95
МК, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	339 [274; 462]	333 [240; 452]	356 [278,5; 470,5]	0,31
Паратгормон, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,3 [13,9; 39,5]	26 [7,3; 36,3]	28,6 [15,5; 43,6]	0,47
Магний, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,81; 0,95]	0,9 [0,8; 1]	0,9 [0,8; 0,1]	0,57
Хондрокальциноз в лучезапястных суставах по данным рентгенографии, n (%)	21 (18,6)	2 (5,3)	19 (25,3)	0,001
Хондрокальциноз в коленных суставах по данным рентгенографии, n (%)	65 (57,5)	14 (36,8)	51 (68)	0,001
Хронический артрит, n (%)	54 (47,8)	15 (39,5)	39 (52)	0,20
Острый артрит, n (%)	24 (21,2)	10 (26,3)	14 (18,7)	0,35
ОА с кристаллами ПФК, n (%)	35 (31)	13 (34,2)	22 (29,3)	0,60
Семейный ХК, n (%)	2 (1,8)	2 (5,3)	0 (0)	0,045
Травмы суставов, n (%)	59 (52,2)	22 (57,9)	37 (49,3)	0,39
Прием НПВП или колхицина n (%)	100 (88,5)	29 (76,3)	71 (94,7)	0,0039
Прием диуретиков, n (%)	32 (28,3)	5 (13,2%)	27 (36)	0,010
Сопутствующие заболевания, n (%):				
подагра	28 (24,8)	8 (21,1)	20 (26,7)	0,51
РА	5 (4,4)	—	5 (6,7)	0,10
ХБП ≥ 3 -й ст.	12 (10,6)	2 (5,3)	10 (13,3)	0,19
ОА	91 (80,5)	29 (76,3)	62 (82,7)	0,42
ГПТ	12 (10,6)	4 (10,5)	8 (10,7)	0,98
гипомagneмия	1 (0,9)	1 (3)	—	0,16
гемохроматоз	1 (0,9)	1 (3)	—	0,16

Однако в нашей работе треть (33,6%) пациентов с БДПК были моложе 55 лет. Действительно, распространенность ХК почти линейно увеличивается с возрастом, однако работ, оценивающих эту связь, мало, а популяционные исследования, включая Фраммингемское исследование по изучению распространенности ХК (1425 пациентов в возрасте старше 63 лет), проводились в основном у пожилых людей [12].

Распространенность симптоматической БДПК остается неопределенной и по другим причинам. Так, в проводимых до настоящего времени популяционных исследованиях в качестве основного классификационного критерия использовались рентгенологические признаки ХК лучезапястных суставов, который, во-первых, не тождествен БДПК, а во-вторых, имеет довольно низкую чувствительность [0,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,62] и специфичность (0,20; 95% ДИ 0,15–0,55) [13]. В целом чувствительность рентгенологически выявляемого ХК составляет примерно 40%, если брать в качестве эталона наличие кристаллов ПФК в СЖ [13–16]. Как следствие, эта оценка весьма приблизительна, поскольку 25–50% пациентов, у которых в СЖ выявляются кристаллы ПФК, не имеют рентгеновских признаков ХК коленных суставов [17]. Наше исследование было свободно от этого недостатка, так как в него включали только пациентов, у которых при поляризационной микроскопии были обнаружены кристаллы ПФК. Данный метод на сегодняшний день является золотым стандартом диагностики БДПК [18], однако у части пациентов он может давать ложноотрицательный результат [19, 20]. Поэтому часть пациентов, имеющих БДПК, но не имеющих кристаллов ПФК по данным поляризационной микроскопии, могли не войти в нашу группу.

Частота выявления ХК коленных суставов у наших пациентов составила 56% и увеличивалась с возрастом. Можно предположить, что по мере накопления кристаллов ПФК с возрастом повышается и вероятность их визуализации при рентгенографии. R.L. Neame и соавт. [21], которые включили в популяционное исследование 1727 человек, обнаружили ХК коленных суставов в 7% случаев, и его частота прямо коррелировала с возрастом. У лиц старше 55 лет она начинала нарастать почти линейно (по этой причине именно данный возраст был выбран в качестве определяющего при делении пациентов на группы), однако обращала на себя внимание высокая распространенность ХК среди мужчин 45–49 лет (4,5%), что не вполне соответствовало выявленной закономерности. Ограничением указанной работы является то, что в нее включались лишь лица старше 40 лет.

По мнению P. Richette и соавт. [5], одной из причин столь раннего дебюта БДПК является семейная предрасположенность, которая, в целом, встречается редко, но ее возможность следует учитывать в случае выявления БДПК в возрасте до 55 лет и при тяжелой форме артрита. Мы выявили родственные связи у двух пациентов: 39-летней женщины со стойким артритом коленных суставов, плохо поддающимся терапии НПВП, имевшей ХК по данным рентгенографии, и ее сына 20 лет, у которого заболевание проявлялось острыми приступами артрита коленных и лучезапястных суставов.

Мы использовали предложенную экспертным комитетом Европейской антиревматической лиги (EULAR) клиническую классификацию, включающую несколько

фенотипов с разными клиническими проявлениями [18]. Эта схема фенотипирования представляется упрощенной, так как не позволяет однозначно классифицировать такие изменения, как псевдотоксусы, сочетания микрокристаллических болезней (смешанные отложения кристаллов ПФК и основных кристаллов кальция), острую кристаллическую артропатию после артропластики коленного сустава, поражения сухожильно-связочного аппарата, псевдонейропатическую форму артропатии, поражение позвоночника, тем не менее она позволяет хотя бы частично отразить тяжесть заболевания у большинства больных.

Показательно, что лишь менее трети пациентов с БДПК не имели признаков артрита, а почти в половине случаев артрит был хроническим. По данным W. Louthrenoo и соавт. [22], обследовавших 91 пациента с БДПК, хронический артрит выявлялся лишь в 11% случаев. Его реальная частота может быть выше, поскольку БДПК способна «успешно» имитировать РА и, при вовлечении плечевых суставов, ревматическую полимиалгию.

В работе Ф.М. Кудавой и соавт. [23], направленной на изучение клинических особенностей БДПК, частота хронического артрита и фенотипа с наличием острых приступов артрита (18%) была сопоставима с соответствующими показателями в нашем исследовании. С. Saadeh и соавт. [24] выявляли острый артрит в каждом четвертом случае БДПК. Кроме того, сочетание БДПК с РА мы классифицировали как хронический артрит, а при сочетании БДПК с подагрой — либо как острый, либо как хронический артрит. Однако даже в случае исключения их из анализа у 45 из 80 (56%) пациентов с БДПК без сопутствующих воспалительных ревматических заболеваний диагностировался острый или хронический артрит.

Мы не нашли достоверных возрастных различий в частоте выявления отдельных клинических фенотипов, однако интенсивность боли по ВАШ и уровень СРБ были выше у пациентов старше 55 лет. У них также чаще выявлялся ХК коленных и лучезапястных суставов. Возможно, именно это и послужило причиной различий. Так, по данным В.К. Нап и соавт. [25], именно наличие ХК коленных суставов, а не синовита, определяемого при помощи магнитно-резонансной томографии, ассоциировалось с большей интенсивностью боли, чем у пациентов с ОА без рентгенологических признаков ХК. Различия в интенсивности боли сохранялись и даже нарастали при повторном исследовании через 4 года. Мы можем предположить, что по мере увеличения длительности заболевания постепенно накапливающиеся кристаллы ПФК могут ускорять прогрессирование ОА и тем самым увеличивать интенсивность боли [26, 27].

Мы намеренно включали в анализ пациентов с БДПК, независимо от наличия или отсутствия других ревматических заболеваний, так как вероятность сочетания некоторых из них с БДПК довольно велика. Кроме того, ОА, подагра и РА рассматриваются как вероятные факторы риска формирования кристаллов ПФК [28, 29]. Поэтому уточнение частоты этих заболеваний у пациентов с БДПК в разных возрастных группах может представлять определенный интерес. Вероятность одновременного выявления двух конкурирующих заболеваний существует даже на стадии диагностики, т. е. у па-

циентов с недифференцированным артритом. Так, анализ СЖ методом поляризационной микроскопии у 150 пациентов с острым артритом в 15 случаях выявил сочетание кристаллов моноурата натрия и ПФК [30]. A. Stockman и соавт. [31], исследовав 138 пациентов с подагрой, обнаружили у 8 из них (5,8%) сопутствующие рентгенологические признаки ХК. Как уже упоминалось выше, в реальности пациентов с БДПК в этой когорте могло быть и больше, так как диагностика БДПК ограничивалась проведением рентгенографии коленных суставов, чувствительность которой весьма мала. Средний возраст этих 8 пациентов составил $61,1 \pm 10,3$ года, что сопоставимо со средним возрастом наших 28 пациентов с БДПК в сочетании с подагрой ($59,0 \pm 8,9$ года). Трое были моложе 60 лет, двое — моложе 55 лет (42 и 52 года). Сочетание подагры и БДПК в молодом возрасте описано и в других работах [32].

БДПК в сочетании с РА встречается реже и, по данным литературы, наличие такой ассоциации спорно [29]. Соответствие критериям РА нами было выявлено у 5 (4,4%) пациентов, все они были старше 55 лет.

Среди других рассматриваемых нами факторов, ассоциирующихся с БДПК, следует отметить ГПТ, который встречался довольно часто (в 10,6% случаев) и выявлялся в обеих группах с одинаковой частотой, что было неожиданным, так как он диагностируется в основном в пожилом возрасте.

Пациенты старше 55 лет достоверно чаще принимали диуретики, однако 5 из 38 пациентов (13,1%) моложе 55 лет также их получали, причем у троих из них была диагностирована подагра. ХБП, которая также рассматривается как

вероятный фактор риска развития БДПК [29], несколько чаще обнаруживалась в старшей возрастной группе, однако эти различия были не значимы.

Довольно часто и независимо от возраста пациенты сообщали об имеющихся в анамнезе травмах суставов.

Полученные результаты показывают, что распространенность БДПК в молодом возрасте может быть недооценена, а диагностика заболевания, особенно при раннем его дебюте, не должна основываться исключительно на выявлении рентгенологических симптомов (ХК). Более надежным методом является поляризационная микроскопия. Могут быть использованы также сонография и компьютерная томография. Независимо от возраста пациентам с БДПК необходимо комплексное обследование, направленное на выявление заболеваний и метаболических нарушений, с ней ассоциирующихся. Семейная предрасположенность, хотя она и редко встречается при БДПК, также должна рассматриваться как вероятная причина заболевания, если оно дебютировало до 55-летнего возраста.

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

- Announ N, Guerne PA. [Diagnosis and treatment of calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy]. *Z Rheumatol*. 2007;66(7):573-4, 576-8 (In Germ.). doi: 10.1007/s00393-007-0221-1
- Abhishek A, Doherty M. Pathophysiology of articular chondrocalcinosis-role of ANKH. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):96-104. doi: 10.1038/nrrheum.2010.182
- Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *New Engl J Med*. 2016;374(26):2575-84. doi: 10.1056/NEJMr1511117
- Terkeltaub R. Calcium crystal disease: Calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
- Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
- Doherty M, Hamilton E, Henderson J, et al. Familial chondrocalcinosis due to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in English families. *Br J Rheumatol*. 1991;30:10. doi: 10.1093/rheumatology/30.1.10
- Ciancio G, Bortoluzzi A, Govoni M. Epidemiology of gout and chondrocalcinosis. *Reumatismo*. 2012;63:207-20. doi: 10.4081/reumatismo.2011.207
- Gerster JC. Chondrocalcinosis: a disease frequently occurring in the second half of life. *Rev Med Suisse Romande*. 2004;124:557-9.
- Кудаева ФМ, Барскова ВГ, Смирнов АВ и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. Научно-практическая ревматология 2012;50(3):55-9 [Kudayeva FM, Barskova VG, Smirnov AV, et al. Comparison of three radiodiagnostic techniques for pyrophosphate arthropathy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-710
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:819-28.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Rheumatology*. 1989;16(9):1241-5.
- Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler N. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum*. 1975;18:485-91. doi: 10.1002/art.1780180509
- Tanikawa H, Ogawa R, Okuma K, et al. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. *J Orthop Surg Res*. 2018;13:73. doi: 10.1186/s13018-018-0787-0
- Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27:781-7. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.013
- Barskova VG, Kudaeva FM, Bozhieva LA, et al. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology*. 2013;52:1090-4. doi: 10.1093/rheumatology/kes433

17. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):177-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.002
18. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
19. Berendsen D, Neogi T, Taylor WJ, et al. Crystal identification of synovial fluid aspiration by polarized light microscopy. An online test suggesting that our traditional rheumatologic competence needs renewed attention and training. *Clin Rheumatol*. 2017;36:641-7. doi: 10.1007/s10067-016-3461-0
20. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:493-8. doi: 10.1136/ard.61.6.493
21. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:513-8. doi: 10.1136/ard.62.6.513
22. Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dehydrate crystal depositon: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(6):569-76.
23. Кудаева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405-9 [Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
24. Saadeh C. Calcium pyrophosphate deposition disease. 2006. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330936-overview>
25. Han BK, Kim W, Niu J, et al. Association of chondrocalcinosis in knee joints with pain and synovitis: Data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1651-8. doi: 10.1002/acr.23208
26. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):53-8. doi: 10.1136/ard.54.1.53
27. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz RA, et al. Does chondrocalcinosis associate with a distinct radiographic phenotype of osteoarthritis in knees and hips? A case-control study. *Arthritis Care Res*. 2016;68(2):211-6. doi: 10.1002/acr.22652
28. 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
29. 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
30. 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
31. Stockman A, Darlington LG, Scott JT. Frequency of chondrocalcinosis of the knees and avascular necrosis of the femoral heads in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1980;39(1):7-11. doi: 10.1136/ard.39.1.7
32. Wang YH, Ho S. A rare case of gout and pseudogout occurring in the same joint. *Malays Orthop J*. 2019;13(1):54-6. doi: 10.5704/MOJ.1903.011

Состояние костной ткани у молодых женщин с ревматическими заболеваниями

Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В.,
Шорникова Л.А., Никитинская О.А., Торопцова Н.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:
Ольга Валерьевна
Добровольская;
epid@iramn.ru

Contact:
Olga Dobrovolskaya;
epid@iramn.ru

Поступила 25.09.19

Цель исследования — изучить состояние минеральной плотности кости (МПК) и факторы, на нее влияющие, у женщин в репродуктивном возрасте, страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. В исследование включены 134 женщины (медиана возраста — 35 [29; 43] лет): 94 пациентки с РЗ [ревматоидным артритом (РА), системной склеродермией (ССД) и псориатическим артритом (ПсА)] и 40 человек без РЗ. Проводилось анкетирование с использованием унифицированной анкеты, денситометрия позвоночника и проксимального отдела бедра с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр Discovery A, Hologic Inc., США), измерение уровня витамина D в сыворотке крови, определение суточного потребления кальция с продуктами питания.

Результаты и обсуждение. Сниженная МПК была обнаружена достоверно чаще в группе больных РЗ по сравнению со здоровым контролем (25 и 8% соответственно; $p=0,0213$). При РА она встречалась у 48% больных, при ССД — у 21%, при ПсА — у 15%. У пациенток с РЗ выявлена прямая корреляция МПК во всех областях измерения с ростом, массой тела, индексом массы тела, концентрацией витамина D в сыворотке крови, а обратная — с кумулятивной дозой глюкокортикоидов. Кроме того, выявлена обратная корреляция МПК проксимального отдела бедра с длительностью РЗ. У пациенток с ССД обнаружена обратная зависимость между МПК в обеих областях проксимального отдела бедра и уровнем С-реактивного белка, а у женщин с РА — между МПК в поясничном отделе позвоночника и шейки бедра и СОЭ.

Заключение. В целом 25% женщин репродуктивного возраста с РЗ нуждаются в наблюдении и профилактике остеопороза, а при наличии переломов — в назначении противоостеопоротического лечения.

Ключевые слова: сниженная минеральная плотность кости; глюкокортикоиды; витамин D; факторы риска; системная склеродермия; псориатический артрит; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ и др. Состояние костной ткани у молодых женщин с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):657–661.

BONE STATUS IN YOUNG WOMEN WITH RHEUMATIC DISEASES

Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Shornikova L.A., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

Objective: to investigate bone mineral density (BMD) status and the factors influencing the latter in reproductive-aged women with rheumatic diseases (RDs).

Subjects and methods. The investigation enrolled 134 women (mean age, 35 [29; 43] years): 94 patients with RDs (rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SS), and psoriatic arthritis (PsA)) and 40 people without RDs. The investigators conducted a survey using a unified questionnaire, spine and proximal femur bone densitometry by dual energy X-ray absorptiometry (Hologic Discovery A Bone densitometer, USA), serum vitamin D measurement, and daily dietary calcium intake estimation.

Results and discussion. Reduced BMD was detected significantly more often in the group of patients with RDs compared with the healthy control (25 and 8%, respectively; $p=0.0213$). It occurred in 48% of patients with RA, in 21% of those with SS, and in 15% of those with PsA. Patients with RDs showed a direct correlation of BMD in all areas of measurement with height, weight, body mass index, and serum vitamin D concentration and an inverse correlation with the cumulative dose of glucocorticoids. In addition, an inverse correlation was found between proximal femur BMD and RD duration. The patients with SS displayed an inverse relationship between BMD of both proximal femurs and C-reactive protein level; and the women with RA had exhibited this relationship between lumbar spine and femoral neck BMD and ESR.

Conclusion. In general, 25% of reproductive-aged women with RDs need osteoporosis monitoring and prevention, and, in the presence of fractures, antiosteoporotic treatment.

Keywords: reduced bone mineral density; glucocorticoids; vitamin D; risk factors; systemic sclerosis; psoriatic arthritis; rheumatoid arthritis.

For reference: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. Bone status in young women with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):657–661 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-657-661

Остеопороз (ОП) является частым осложнением ревматических заболеваний (РЗ). Это связано с такими факторами, как хроническое воспаление, ограничение двигательной активности пациентов вследствие поражения костно-мышечной системы, вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, приводящее к нарушенному всасыванию. Помимо этих патогенетических механизмов развитию ОП спо-

собствуют глюкокортикоиды (ГК), часто используемые при лечении РЗ.

Для многих РЗ характерен дебют в молодом и среднем возрасте. Так, при ревматоидном артрите (РА) пик начала приходится на 30–55 лет, при псориатическом артрите (ПсА) — на 25–55 лет, при системной склеродермии (ССД) — на 30–60 лет [1]. Во многие исследования, посвященные проблеме ОП при РЗ, включались пациенты старше

50 лет, большинство женщин находились в постменопаузе, для которой характерен дефицит эстрогенов, способствующий уменьшению минеральной плотности кости (МПК).

Как известно, состояние МПК у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше оценивается в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по Т-критерию с градацией на ОП, остеопению и норму [2]. В то же время, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (The International Society for Clinical Densitometry – ISCD), у молодых людей оценка МПК должна проводиться по Z-критерию. При этом границей между нормальными и сниженными значениями МПК является показатель, соответствующий -2,0 стандартного отклонения (СО), по сравнению с референсным значением МПК для соответствующего возраста [3]. Однако в некоторых работах, проводимых с участием женщин перименопаузального возраста, МПК оценивалась по Т-критерию [4, 5]. В целом, к настоящему времени в отечественной литературе имеются лишь единичные работы по изучению МПК среди женщин репродуктивного возраста, страдающих РЗ [6, 7], что определяет сохраняющуюся актуальность данной проблемы.

Цель исследования – изучить МПК и факторы, на нее влияющие, у женщин с РЗ в репродуктивном возрасте.

Материал и методы

В исследование включены 134 женщины с сохраненным менструальным циклом, в том числе 53 пациентки с ССД, 20 – с ПсА, 21 – с РА и 40 женщин без воспалительных РЗ (контрольная группа). Между группами женщин с РЗ не было различий по возрасту, длительности РЗ и антропометрическим показателям (табл. 1). Пациентки с ССД чаще принимали ГК, чем больные ПсА и РА (85; 5 и 60% соответственно; $p < 0,0001$). Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных данных.

Обследование проводилось путем опроса с использованием унифицированной анкеты, измерения МПК и определения уровня витамина D. В анкету были включены вопросы, касающиеся возможных факторов риска (ФР) ОП, падений и переломов. Оценивалось суточное потребление кальция с продуктами питания. Определение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр Discovery A, Hologic Inc., США) в стандартных областях по рекомендациям ВОЗ: в поясничном отделе позвоночника (L_{1-IV}), шейке бедра

(ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБЦ). Для анализа результатов денситометрии использовался Z-критерий – содержание СО выше или ниже среднего значения для данного возраста. Заключение о снижении МПК делалось в соответствии с рекомендациями ISCD, если Z-критерий был $< -2,0$ СО хотя бы в одной из областей измерения. Уровень витамина D (концентрация $25(OH)D$) в сыворотке крови определялся иммунохемилюминесцентным методом (анализатор Cobas E411, Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения исходных показателей была осуществлена с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для количественных показателей вычислялись среднее арифметическое (М) и СО или медиана (Me), [25-й; 75-й перцентили]. Для качественных показателей представлены количество наблюдений (n) и их доля (%) в соответствующей группе. Сравнение количественных признаков осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни (для двух групп) или Краскела–Уоллиса (при сравнении более двух групп) и Ньюмена–Кейлса (для уточнения значимости различий между отдельными подгруппами). Различия по частоте качественных признаков проверялись с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Для корреляционного анализа применялся метод Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное обследование показало, что МПК всех областей измерения у пациенток с ССД и РА была меньше, чем у женщин с ПсА и в контрольной группе ($p < 0,05$). У больных с ПсА МПК была несколько ниже, чем у лиц без РЗ, однако это различие не достигало статистической значимости (табл. 2).

При ССД величина МПК различалась в зависимости от формы заболевания: в ШБ и ПОБЦ она была значимо ниже у пациенток с диффузной формой по сравнению с лимитированной.

Снижение МПК более чем на 2 СО по Z-критерию хотя бы в одной из областей измерения у пациенток с РЗ, выявлялось чаще, чем в контрольной группе (соответственно 25 и 8%; $p = 0,0213$). Сниженная МПК при РА и ССД встречалась чаще, чем в контроле (48; 21 и 8%; $p = 0,0003$ и $p = 0,046$ соответственно). Ее частота при ПсА (15%) была несколько выше, чем в контрольной группе, но эти различия статистически не значимы.

Таблица 1 Общая характеристика женщин с РЗ и в контрольной группе

Показатель	ССД (n=53)	ПсА (n=20)	РА (n=21)	Контроль (n=40)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	34 [30; 43]	31 [29; 42]	37 [31; 43]	37 [29; 44]
Длительность РЗ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [2,5; 8]	6,5 [3,3; 10,5]	7,5 [3; 12,5]	–
ИМТ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	22,3 [19,5; 26,9]	24,3 [19,8; 29,1]	23,7 [18,9; 26,8]	22,4 [20,7; 25,4]
Суточное потребление кальция, мг, $M \pm CO$	648,8 $\pm$ 261,6	629,2 $\pm$ 239,2	636,1 $\pm$ 289,6	587,7 $\pm$ 216,7
Курение в настоящее время, n (%)	4 (8)	2 (10,5)	2 (10)	10 (25)
Прием ГК, n (%)	48 (85)*.**	1 (5)*	12 (60)**	–
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	4 (8)	–	1 (5)	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. * – $p < 0,00001$; ** – $p = 0,0246$.

У пациенток с ССД Z-критерий $<-2,0$ СО достоверно чаще встречался в обеих областях проксимального отдела бедра (ШБ и ПОБЦ) по сравнению с L_{I-IV} , а при РА — в ШБ по сравнению с ПОБЦ ($p<0,05$).

Для оценки возможных ФР развития ОП пациентки с РЗ были разделены по степени снижения МПК по Z-критерию на две группы: в первую вошли 24 женщины, у которых Z-критерий был $<-2,0$ СО, у 70 больных второй группы Z-критерий был $>-2,0$ СО. У пациенток I группы масса тела, ИМТ и концентрация витамина D в сыворотке крови были значимо меньше, а длительность РЗ и кумулятивная доза пероральных ГК — значимо больше, чем во II группе (табл. 3). Не было выявлено ассоциаций Z-критерия с возрастом, приемом ГК на момент исследования и суточным потреблением кальция с продуктами питания.

При анализе по отдельным нозологиям оказалось, что при ССД имелись ассоциации низкой МПК со всеми перечисленными факторами, а при РА — только с массой тела, ИМТ и продолжительностью заболевания. Небольшая выборка пациенток с ПсА не позволила установить каких-либо взаимосвязей с анализируемыми ФР.

Мы провели корреляционный анализ величины МПК с традиционными ФР ОП и с факторами, обусловленными собственно РЗ. Во всех областях измерения выявлена прямая корреляционная связь МПК с ростом, массой тела, ИМТ и концентрацией витамина D в сыворотке крови, а также обратная связь с кумулятивной дозой ГК. Кроме того, МПК в ШБ и ПОБЦ негативно коррелировала с длительностью заболевания (табл. 4).

Наиболее сильные связи МПК L_{I-IV} обнаружены с кумулятивной дозой ГК и концентрацией витамина D, где коэффициенты корреляции R составили 0,431 и 0,435 соответственно, а МПК ШБ и ПОБЦ — с массой тела ($R=0,474$ и $R=0,516$ соответственно). Не выявлено корреляционных связей между величиной МПК, возрастом и суточным потреблением кальция с пищей.

У пациенток с ССД обнаружена обратная зависимость между МПК в обеих областях проксимального отдела бедра и уровнем СРБ, а у женщин с РА — между МПК L_{I-IV} и ШБ и СОЭ ($p<0,05$).

Обсуждение

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумовой в течение последних 20 лет проводились исследования по изучению частоты ОП у больных различными РЗ. В большинство из них включались женщины в постменопаузе.

В другой части работ, в которых участвовали и пациентки фертильного возраста, оценка МПК часто проводилась авторами по критериям ВОЗ, разработанным для женщин в постменопаузе. В настоящее время у женщин с сохраненным менструальным циклом, имеющих низкие показатели МПК по Z-критерию ($\leq -2,0$ СО), рекомендуется применять термин «сниженная МПК», а диагноз ОП устанавливать лишь при наличии в анамнезе низкоэнергетических переломов. Только в двух исследованиях, выполненных в нашем институте, проводился анализ частоты сниженной МПК у женщин репродуктивного возраста в соответствии с рекомендациями ISCD: в первую были включены больные РА [6], во вторую — пациентки с ранним аксиальным спондилоартритом [7].

В нашем исследовании сниженная МПК у женщин с РЗ выявлялась значимо чаще, чем в контрольной группе (25 и 8% соответственно), при этом обнаружены различия ее частоты в зависимости от нозологии: 48% — при РА,

Таблица 2 Значения МПК (г/см²) в различных отделах скелета у пациенток с РЗ и в контрольной группе, $M \pm CO$

Область измерения МПК	ССД	ПсА	РА	Контроль
L_{I-IV}	0,951 $\pm$ 0,113*	1,028 $\pm$ 0,117	0,923 $\pm$ 0,126*	1,041 $\pm$ 0,115
ШБ	0,742 $\pm$ 0,125*	0,814 $\pm$ 0,136	0,723 $\pm$ 0,142*	0,823 $\pm$ 0,147
ПОБЦ	0,820 $\pm$ 0,124*	0,900 $\pm$ 0,147	0,830 $\pm$ 0,155*	0,921 $\pm$ 0,104

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с ПсА и контролем.

Таблица 3 Анализ ФР ОП у женщин с РЗ

Показатель	Z-критерий		p
	$<-2,0$ (n=24)	$>-2,0$ СО (n=70)	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42 [31; 49]	34 [30; 44]	$>0,05$
Длительность РЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 12]	4 [2,5; 8]	0,00095
Рост, см, $M \pm CO$	164 $\pm$ 7	166 $\pm$ 6	$>0,05$
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57 [50; 61]	65 [57; 72]	0,00008
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,7 [18,0; 23,2]	23,9 [20,3; 27,0]	0,00056
Суточное потребление кальция, мг, $M \pm CO$	706,1 $\pm$ 273,4	589,3 $\pm$ 234,8	$>0,05$
Концентрация витамина D в сыворотке крови, нг/мл, $M \pm CO$	16,24 $\pm$ 6,50	21,93 $\pm$ 10,94	0,0183
Прием ГК на момент обследования, n (%)	18 (75)	47 (67)	$>0,05$
Кумулятивная доза ГК на момент обследования, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [9,1; 27,4]	4,4 [2,4; 8,2]	0,00262

Таблица 4 Результаты корреляционного анализа МПК у женщин с РЗ

Показатель	МПК L_{I-IV}	МПК ШБ	МПК ПОБЦ
Рост	R=0,211 p=0,02558	R=0,214 p=0,02370	R=0,197 p=0,03775
Масса тела	R=0,361 p=0,00009	R=0,474 p<0,00001	R=0,516 p<0,00001
ИМТ	R=0,267 p=0,00440	R=0,386 p=0,00003	R=0,420 p<0,00001
Длительность заболевания	p>0,05	R=-0,379 p=0,00155	R=-0,375 p=0,00191
Кумулятивная доза ГК	R=-0,431 p=0,00621	R=-0,331 p=0,03974	R=-0,372 p=0,02136
Витамин D	R=0,435 p=0,00112	R=0,388 p=0,00411	R=0,397 p=0,00321

21% — при ССД и 15% — при ПсА. Полученные нами данные несколько выше, чем в работе Е.А. Таскиной и соавт. [6], в которой частота сниженной МПК у молодых женщин РА составила 31,4%, что может быть связано как с большим объемом выборки ($n=51$), так и с разницей в возрасте обследованных лиц.

В исследовании Р. Oelzner и соавт. [8] ОП в любой из областей измерения был диагностирован у 18% женщин с сохраненным менструальным циклом. По данным других авторов, частота ОП в любой области измерения у женщин пременопаузального возраста с РА была еще меньше и составила 8%, что, однако, было значимо больше, чем в здоровом контроле [9]. В одной из последних работ М. Sharma и соавт. [10] изучена МПК у 96 женщин репродуктивного возраста с РА: низкая МПК в L_{1-IV} диагностирована в 7,3%, а в проксимальном отделе бедра — в 6,3% случаев.

В исследовании, проведенном G. Kilic и соавт. [11], у женщин в пременопаузе сниженная МПК при ССД составила 5%, а при РА — 11% и была меньше, чем среди наших больных ССД и РА. Проведенный анализ выявил как сходные для ССД и РА ФР ОП, так и специфичные для ССД, связанные с поражением кожи и периферических сосудов. При этом оценка ФР проводилась на всей группе больных, включавшей женщин как в пре-, так и в постменопаузе.

Из 11 работ последнего десятилетия, в которых оценивалась частота ОП у больных ПсА, только в одной была выделена группа пациенток пременопаузального возраста, у которых сниженная МПК выявлена в 5% случаев [12]. Такая же частота снижения МПК у пациентов с ПсА зафиксирована в исследовании Р. Vogman и соавт. [13], но они анализировали данные без разделения пациентов по полу. В одной из работ, посвященных изучению МПК при ПсА, так же как и в нашем исследовании, не обнаружено различий величины МПК между женщинами в пременопаузе с ПсА и здоровым контролем [14].

У пациенток с ССД в нашей когорте была отмечена более низкая МПК по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными других исследователей, которые выявляли снижение МПК как у пациенток в постменопаузальном периоде, так и у женщин репродуктивного возраста по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста [15, 16].

ГК являются одним из наиболее частых факторов, для которых выявляется связь со сниженной МПК и низкоэнергетическими переломами. Было показано, что при длительном приеме даже невысоких доз ГК повышается риск переломов у пациентов с РЗ всех возрастных групп, в том числе у лиц до 50 лет [17].

В российском многоцентровом исследовании ГЛЮКОСТ среди всех пациентов, принимавших пероральные ГК более 3 мес по поводу различных хронических воспалительных заболеваний, 24% составили женщины репродуктивного возраста. Можно предположить, что большинство из них страдали РЗ, так как из числа всех пациентов, длительно принимавших ГК, 2/3 (67%) составляли лица с РЗ [18]. Однако данные о взаимосвязи ГК и сниженной МПК у молодых людей неоднозначны. Так, в нашей работе установлена ассоциация между кумулятивной дозой пероральных ГК и низким Z-критерием, выявлена корреляция между величиной МПК во всех отделах и кумулятивной дозой ГК, наиболее сильная в L_{1-IV} ($R=-0,431$; $p=0,00621$). В ранее проведенном исследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой были установлены корреляционные связи между сниженной МПК и не только кумулятивной дозой, но и приемом ГК на момент исследования и среднесуточной дозой [6]. В то же время в некоторых работах у женщин репродуктивного возраста с РА и ССД не установлено связи между развитием ОП и кумулятивной дозой ГК [8, 19]. В работе Р.Д. Samraio-Bargos и соавт. [16], выполненной с использованием мультифакториального регрессионного анализа, не выявлено связи между длительным приемом ГК и снижением МПК у женщин в пременопаузе. Основным фактором, оказывающим влияние на МПК в этом исследовании, оказался ИМТ. Мы также установили прямые корреляционные связи между величиной МПК и ИМТ, но более прочной связью была с массой тела, особенно в ШБ и ПОБЦ, где коэффициент корреляции R составил 0,474 и 0,516 соответственно ($p<0,00001$).

Заключение

Проведенная нами работа продемонстрировала: четверть молодых женщин, страдающих РЗ, имеют низкие показатели МПК, что требует проспективного наблюдения за ними. При наличии дополнительных ФР и, особенно, переломов при минимальной травме следует рассматривать вопрос о необходимости назначения противоостеопоротической терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
- Беневоленская ЛИ, редактор. Руководство по остеопорозу. Москва: Бином, Лаборатория знаний; 2003. 523 с. [Benevolenskaya LI, editor. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Guide to Osteoporosis]. Moscow: Binom, Laboratoriya znaniy; 2003. 523 p. (In Russ.)].
- 2015 ISCD Official Positions — Adult. ISCD: The International Society for Clinical Densitometry. Available from: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>
- Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2016;68(2):65-71. doi: 10.4081/reumatismo.2016.878
- Brance ML, Brun LR, Lioi S, et al. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):499-505. doi: 10.1007/s00296-014-3071-6

6. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы развития остеопороза у женщин с сохраненным менструальным циклом, страдающих ревматоидным артритом. Тезисы VII съезда ревматологов. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2S):125 [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Factors for the development of osteoporosis in women with a preserved menstrual cycle, suffering from rheumatoid arthritis. Theses of the VII Congress of Rheumatologists. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Sciences and Practice*. 2017;55(2S):125 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-4-145
7. Губарь ЕЕ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом. Современная ревматология. 2015;9(1):31-4 [Gubar EE, Dubinina TV, Demina AB, et al. Bone mineral density in patients with early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):31-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-31-34
8. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(11):1143-50. doi: 10.1007/s00296-008-0576-x
9. Lee SG, Park YE, Park SH, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):289-96. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x
10. Sharma M, Dhakad U, Wakhlu A, et al. Lean mass and disease activity are the best predictors of bone mineral loss in the premenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ind J Endocrinol Metab*. 2018;22(2):236-43. doi: 10.4103/ijem.IJEM_665_17
11. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;19(4):405-11. doi: 10.1111/1756-185x.12242
12. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *Reumatol Clin*. 2014;10(2):89-93. doi: 10.1016/j.reuma.2013.07.006
13. Borman P, Babaoglu S, Gur G, et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):443-7. doi: 10.1007/s10067-007-0725-8
14. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rheum Engl Ed*. 1999;66:457-61.
15. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):326-7. doi: 10.1136/ard.2003.011064
16. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, et al. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):180-4.
17. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions. *J Bone Miner Res*. 2018;33(10):1881-8. doi: 10.1002/jbmr.3523
18. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования Российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатии. 2014;(3):9-14 [Baranova IA, Ershova OB, Anaev EK, et al. Assessment of the frequency and risk factors of low-energy skeleton fractures according to a survey of patients with chronic inflammatory diseases. The results of a multicenter study of the Russian Association for Osteoporosis GLUCOST. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2014;(3):9-14 (In Russ.)].
19. Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. 2008;35:1073-8.

Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей

Кудинский Д.М.¹, Смирнов А.В.¹, Алексеева Л.И.¹, Волков А.В.¹, Таскина Е.А.¹, Лиля 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
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
Данил Маркович Кудинский;
Jet56@yandex.ru

Contact:
Danil Kudinsky;
Jet56@yandex.ru

Поступила 21.08.19

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы в мире. Отдельные исследователи называют самой частой локализацией поражения при ОА мелкие суставы кистей (СК). Наиболее тяжелым ее фенотипом считается воспалительный, или эрозивный, ОА (ЭОА). Тем не менее рентгенологическая картина данного заболевания пока изучена недостаточно, а вопрос, является ли ЭОА самостоятельной формой ОА, закономерной более поздней стадией заболевания или отдельной нозологией, еще не решен.

Цель исследования — оценить локализацию, частоту и степень выраженности рентгенологических симптомов и болевого синдрома у пациенток с ЭОА и неэрозивной формой заболевания (НЭОА), изучить вовлечение в патологический процесс суставов основания I пальцев кистей, суставов запястий, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов у пациенток с ЭОА и НЭОА СК.

Материал и методы. В исследование включены 64 женщины с клинически верифицированным по критериям Американской коллегии ревматологов диагнозом ОА СК. Всем больным впервые были выполнены снимки СК в переднезадней проекции. Каждая пациентка заполнила опросник AUSCAN. Снимки были описаны в соответствии с классификацией Kellgren и Lawrence. Средний возраст больных составил $65,28 \pm 6,82$ года, возраст начала заболевания — $48,81 \pm 7,73$ года, медиана продолжительности заболевания — $15,0 [10,0; 19,5]$ года. В зависимости от наличия эрозий в межфаланговых СК пациентки были разделены на две группы (I группа — с ЭОА, $n=23$; II группа — с НЭОА, $n=37$). Обе группы оказались сопоставимы по возрасту и длительности заболевания (средний возраст пациенток с ЭОА составил $68 \pm 6,15$ года, средняя длительность заболевания — $18,34 \pm 7,11$ года; в группе с НЭОА — соответственно $65,13 \pm 5,43$ и $16,56 \pm 8,4$ года), для достижения сопоставимости по возрасту из II группы были исключены 4 пациентки.

Результаты и обсуждение. При ОА СК наиболее часто выявлялась II стадия (49%) по Kellgren и Lawrence, а самыми частыми рентгенологическими симптомами ОА в дистальных (ДМФС), проксимальных (ПМФС) межфаланговых и пястно-фаланговых (ПФС) суставах были сужение суставной щели (ССЩ) — 100; 100 и 95% — и остеофиты (ОФ) — 88; 70 и 45% соответственно. Реже всего в ПФС встречались субхондральный остеосклероз (СО; 5%), эрозии (8%) и подвывихи (3%), а также подвывихи в ПМФС (6%). В суставах запястий самой частой локализацией поражения явились I запястно-пястный (I ЗПС) и трапециевидно-ладьевидный (ТЛС) суставы, ССЩ в них определялось у 86 и 69% больных, ОФ — у 81 и 50% соответственно. Реже всего изменения наблюдались в лучезапястном суставе (ЛЗС).

ЭОА ДМФС был выявлен у 15 (23%) пациенток с рентгенологическими изменениями, соответствующими III–IV стадиям ОА СК, и у 8 (12%) больных со II стадией по Kellgren и Lawrence. В ДМФС при ЭОА значительно чаще, чем при НЭОА, встречались ОФ (100 и 78%), СО (74 и 11%), кистовидные просветления (КП; 61 и 24%) и подвывихи (43 и 14%), в ПМФС — СО (43 и 5%), КП (52 и 27%) и подвывихи (17 и 0%; $p < 0,05$), в I ЗПС — ССЩ (96 и 68%), СО (61 и 22%), эрозии (26 и 3%), подвывихи (39 и 14%), в ТЛС — СО (22 и 3%), эрозии (62 и 16% соответственно; $p < 0,05$). По опроснику AUSCAN при ЭОА зафиксирована значимо большая выраженность боли, чем при НЭОА (65 и 30%; $p = 0,008$).

Заключение. Наиболее часто при ОА СК поражаются ДМФС. Самыми частыми рентгенологическими симптомами являются ССЩ и ОФ. В области запястий чаще всего поражаются I ЗПС и ТЛС, практически не встречаются изменения в ЛЗС. При ЭОА значимо чаще, чем при НЭОА, выявляются ОФ, КП, СО и подвывихи в ДМФС, СО, КП и подвывихи в ПМФС, значимо чаще в патологический процесс вовлекаются суставы основания I пальцев кистей (I ЗПС и ТЛС). ЭОА в сравнении с НЭОА характеризуется более выраженной болью по опроснику AUSCAN.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; рентгенография суставов кистей; эрозивный остеоартрит; дистальные межфаланговые суставы кистей; проксимальные межфаланговые суставы кистей; I запястно-пястный сустав; трапециевидно-ладьевидный сустав; сужение суставной щели; остеофиты; классификация Kellgren и Lawrence; эрозии.

Для ссылки: Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ и др. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):662–667.

RADIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF EROSIIVE HAND OSTEOARTHRITIS

Kudinsky D.M.¹, Smirnov A.V.¹, Alekseeva L.I.¹, Volkov A.V.¹, Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system in the world. Some researchers call the small joints of the hands as being one of the most common sites of involvement in OA. Its most severe phenotype is considered to be inflammatory, or erosive, OA (EOA). Nevertheless, the radiographic pattern of this disease has not yet been sufficiently studied, and whether EOA is an independent form of OA, a regular later stage of the disease or an individual nosological entity, has not yet been resolved.

Objective: to assess the location, frequency, and severity of radiographic symptoms and pain in patients with EOA and non-erosive OA (NEOA), to study the involvement of carpometacarpal (CMC), wrist, metacarpophalangeal (MCP) and radiocarpal (RC) joints in the pathological process in patients with EOA and NEOA of the hands.

Subjects and methods. The investigation enrolled 64 women with hand OA who met the American College of Rheumatology (ACR) OA criteria. Hand joint images in the anteroposterior projection were first performed in all the patients. Each patient completed the AUSCAN questionnaire. The images were described according to the Kellgren and Lawrence classification. The mean age of the patients was 65.28 ± 6.82 years; the age at onset of the disease was 48.81 ± 7.73 years; its median OA duration was $15.0 [10.0; 19.5]$ years. According to the presence of

erosions in the interphalangeal joints (IPJ) of the hand, the patients were divided into two groups: 1) EOA (n=23); 2) NEOA (n=37). Both groups were matched for age and disease duration (the mean age of patients with EOA was 68 ± 6.15 years, the mean disease duration was 18.34 ± 7.11 years; these in the NEOA group were 65.13 ± 5.43 and 16.56 ± 8.4 years, respectively). For age matching, 4 patients were excluded from Group 2.

Results and discussion. Kellgren and Lawrence Stage II hand OA was detected most frequently (49%) and the most common radiographic symptoms of OA in the distal IPJ (DIPJ), proximal IPJ (PIPJ) and MCP joints were joint space narrowing (JSN) (100%, 100%, and 95%, respectively) and osteophytes (OPs) (88%, 70%, and 45% respectively). The least common conditions were subchondral osteosclerosis (SCOS) (5%), erosions (8%), and subluxations (3%) in the MCP joints, as well as subluxations in the PIPJ (6%). In the wrist, the most frequent sites of involvement was first CMCJ and scaphoid-trapezium-trapezoid joint (STTJ); their JSN was identified in 86 and 69% of patients, respectively; OPs were found respectively in 81 and 50% of cases. Changes in the RC joint (RCJ) were least common.

EOA of the DIPJ and PIPJ was found in 15 (23%) patients with radiographic changes corresponding to Stages III–IV OA of the hand and in 8 (12%) patients with Stage II according to the Kellgren and Lawrence classification. The DIPJ in EOA versus NEOA showed significantly higher frequency of OPs (100 and 78%), SCOS (74 and 11%), cysts (61 and 24%), and subluxations (43 and 14%); the PIPJ – SCOS (43 and 5%), cysts (52 and 27%), and subluxations (17 and 0%; $p < 0.05$); the first CMCJ – JSN (96 and 68%), SCOS (61 and 22%), erosions (26 and 3%), and subluxations (39 and 14%), the STTJ, – SCOS (22 and 3%) and erosions (62 and 16%, respectively; $p < 0.05$). According to the AUSCAN questionnaire, a significantly greater pain severity was recorded in patients with EOA than in those with NEOA (65 and 30%; $p = 0.008$).

Conclusion. DIPJs are most frequently affected by hand OA. The most common radiographic symptoms are JSN and OPs. In the wrists, first CMCJ and STTJ are most often involved; there are practically no changes in the RCJ. In EOA versus in NEOA, there are significantly more common OPs, cysts, SCOS, and subluxations in the DIPJs, SCOS, cysts, and subluxations in the PIPJs; first CMCJ and STTJ are significantly more often involved in the pathological process. EOA compared with NEOA is characterized by more severe pain, as evidenced by the AUSCAN questionnaire.

Keywords: hand osteoarthritis; hand joint radiography; erosive osteoarthritis; distal interphalangeal joints of the hand; proximal interphalangeal joints of the hand; first carpometacarpal joint; scaphoid-trapezium-trapezoid joint; joint space narrowing; osteophytes; Kellgren and Lawrence classification; erosions.

For reference: Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, et al. Radiographic diagnosis of erosive hand osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):662–667 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-662-667

Рентгенография признана «золотым стандартом» инструментальной диагностики остеоартрита (ОА) [1]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2017 г. [2], данный способ визуализации применяется первым. Рентгенография при ОА суставов кистей (СК) позволяет оценить ширину суставной щели, которая является индикатором состояния суставного хряща (ввиду отсутствия возможности его прямой визуализации при данном методе исследования, что является важнейшим недостатком рентгенографии при данной патологии), выявить наличие краевых остеофитов (ОФ), субхондрального остеосклероза (СО), а также кистовидных просветлений (КП), эрозий суставных поверхностей, подвывихов и вывихов.

Материал и методы

Были обследованы 64 пациентки с ОА СК соответственно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Всем была выполнена рентгенография СК в прямой (переднезадней) проекции с использованием стандартных режимов, на рентгендиагностическом комплексе Stephanix (Франция). Больные также заполняли опросник AUSCAN. Их средний возраст составил $65,28 \pm 6,82$ года, возраст начала болезни – $48,81 \pm 7,73$ года, медиана продолжительности заболевания – 15,0 [10,0; 19,5] года; 19 пациенток (30%) не имели узелкового поражения межфаланговых СК при клиническом осмотре, у 26 (41%) определялись только узелки Гебердена (УГ), у 2 (3%) – только узелки Бушара (УБ). У 17 (27%) пациенток обнаружены и УГ, и УБ. Суммарно узелковая форма ОА (УОА) отмечалась у 45 (70%) пациенток. Рентгенограммы были описаны в соответствии с классификацией Kellgren и Lawrence [3].

У 23 больных при рентгенографии были обнаружены эрозии СК и диагностирован эрозивный ОА (ЭОА), у 41 был неэрозивный ОА (НЭОА). После исключения 4 пациенток с НЭОА больные обеих групп были сопоста-

вимы по возрасту и длительности заболевания (средний возраст пациенток с ЭОА межфаланговых суставов составил $68 \pm 6,15$ года, средняя длительность заболевания – $18,34 \pm 7,11$ года; в группе с НЭОА – соответственно $65,13 \pm 5,43$ и $16,56 \pm 8,4$ года). Наличие эрозий других локализаций не позволяет отнести данных пациенток в группу ЭОА, так как их специфичность для данного заболевания не доказана. Каждая пациентка заполнила австралийско-канадский опросник (AUSCAN для ОА суставов кистей), позволяющий оценить выраженность боли. Боль в СК до 200 расценивалась как слабо и умеренно выраженная, более 200 – как выраженная. При ЭОА выраженная боль имела у 15 из 23 (65%) больных, при НЭОА – у 11 из 37 (30%; $p = 0,008$).

По классификации Kellgren и Lawrence [3] при рентгенографии суставов кистей оцениваются дистальные межфаланговые суставы (ДМФС), проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС), пястно-фаланговые суставы (ПФС), I запястно-пястный сустав (I ЗПС), лучезапястный сустав (ЛЗС), суставы запястий (рис. 1).

Стадия ОА суставов кистей устанавливается согласно степени выраженности изменений в наиболее пораженном суставе [3].

Полученные данные были статистически обработаны при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

У 49% больных выявлена II стадия ОА СК по классификации Kellgren и Lawrence (рис. 2).

В 100% случаев наблюдалось ССШ различной степени выраженности в ДМФС и ПМФС, а в подавляющем большинстве случаев – и в ПФС. ОФ наиболее часто выявлялись в ДМФС (88%), несколько реже в ПМФС (70%). СО визуализировался чаще в ДМФС (31%) и крайне редко в ПФС (5%). У 22 (34%) больных эрозии определялись в ДМФС, у 8 (12%) – в ПМФС и лишь у 5 (8%) – в ПФС. Однако КП определялись примерно

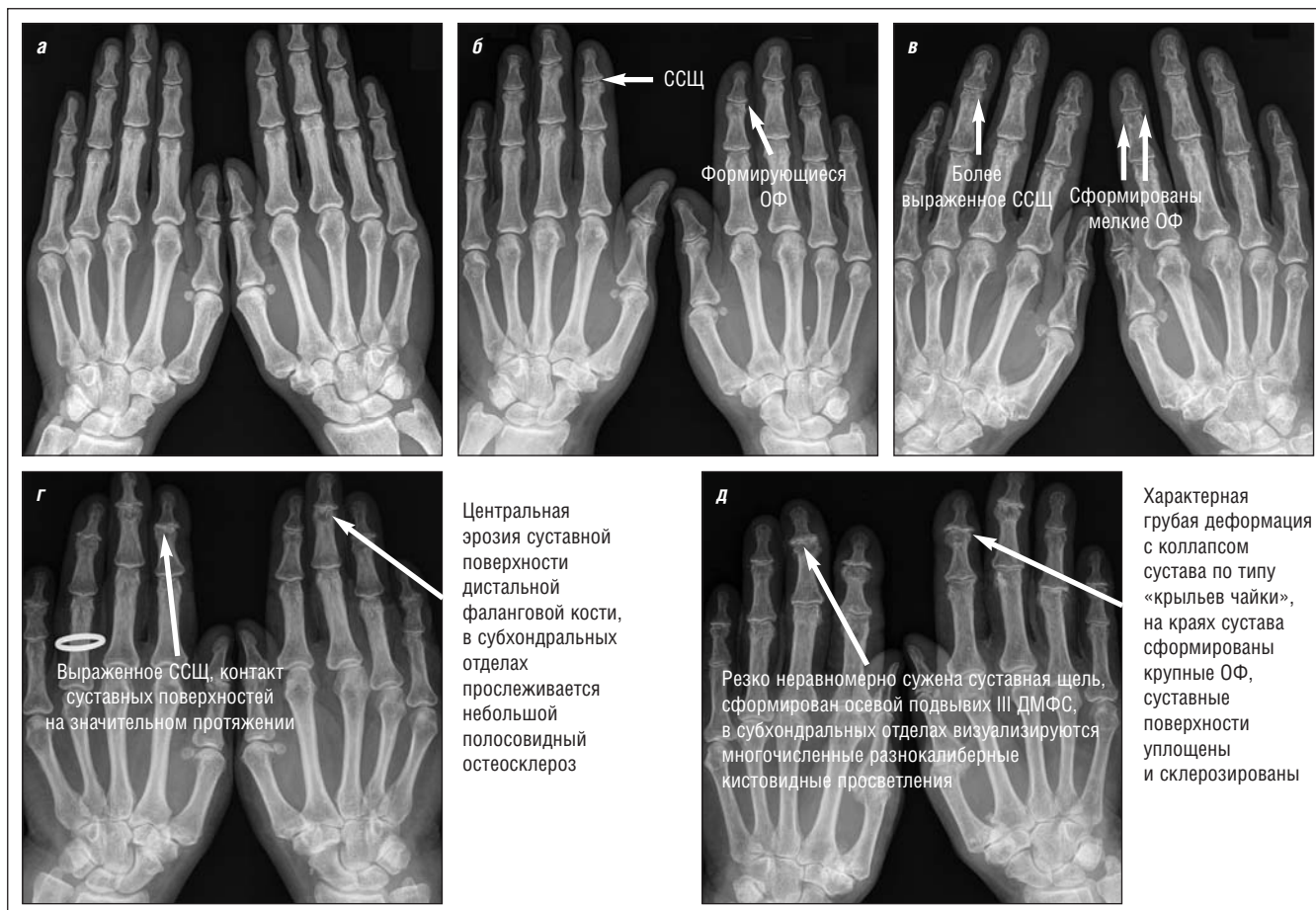


Рис. 1. Стадии ОА СК в соответствии с классификацией Kellgren и Lawrence. а – стадия 0 (рентгенологические симптомы ОА отсутствуют), б – стадия I (минимально выраженные сужение суставной щели – ССЦ – или ОФ), в – стадия II (умеренно выраженные ССЦ и ОФ, в отдельных суставах может определяться начальный СО), г – стадия III (выраженные ССЦ, ОФ, умеренно выраженный СО, могут присутствовать небольшие деформации, уплощение/неровность суставных поверхностей), д – стадия IV (выраженные ОФ, ССЦ, СО, деформация суставных поверхностей, дефигурация суставов с формированием подвывихов)

с равной частотой во всех указанных суставах. У единственной пациентки был выявлен анкилоз 4 ДМФС правой кисти, который является редким рентгенологическим симптомом при данной патологии [4, 5]. У этой больной была IV рентгенологическая стадия ОА СК [3]. Только у одной пациентки отмечена дефигурация и подвывихи I ЗПС обеих кистей. У 6 (9%) из 64 больных визуализировалась небольшая периартикулярная кальцинация в мягких тканях, преимущественно в области I ЗПС и у единственной пациентки – в области фиброзно-хрящевого треугольника медиальной порции лучезапястного

сустава. У двух пациенток также определялись одиночные мелкие кортикальные дефекты в полулунной и головчатой костях, возникновение которых, по-видимому, не было связано с ОА СК.

ССЦ наиболее часто выявлялось (табл. 2) в I ЗПС (86%) и ТЛС (70%), только у трети пациенток во II–V ЗПС (33%) и гораздо реже в ЛЗС (9%). У половины больных присутствовал остеофитоз ТЛС, в 81% случаев ОФ отмечались в I ЗПС. Эрозивные дефекты кортикального слоя в трапецевидной кости и реже в проксимальном эпифизе I пястной кости обнаружены у 11% пациенток,

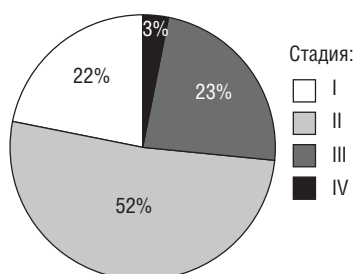


Рис. 2. Частота рентгенологических стадий ОА суставов кистей по классификации Kellgren и Lawrence

Таблица 1 Частота рентгенологических изменений МФС и ПФС (n=64), n (%)

Рентгенологические симптомы	ДМФС	ПМФС	ПФС
ССЦ	64 (100)	64 (100)	61 (95)
ОФ	56 (88)	45 (70)	29 (45)
СО	20 (31)	12 (19)	3 (5)
Эрозии	22 (34)	8 (13)	5 (8)
КП	22 (34)	21 (33)	18 (28)
Подвывихи	15 (23)	4 (6)	2 (3)

а в ТЛС — у 28%. КП, включающие разрежение трабекулярной структуры кости с локальным увеличением рентгенопрозрачности и истинные субхондральные кисты, встречались у 50% пациенток в I ЗПС, у 48% — во II–V ЗПС. Только у 5% женщин встречались ОФ и кортикальные дефекты дистального эпифиза лучевой кости. ОС не определялся в ЛЗС и лишь у одной пациентки обнаружен во II–V ЗПС.

Центральные и краевые эрозии ДМФС и ПМФС II–V пальцев обеих кистей были выявлены у 23 (35%) из 64 пациенток (рис. 3). У 15 (23%) из них была III–IV стадия ОА СК [у 13 (20%) — III, у 2 (3%) — IV стадия соответственно], тогда как II стадия ОА была лишь у 8 (12%) больных. Из них у 5 отмечались эрозии только краевой локализации без явной деформации сустава и коллапса суставных поверхностей. У обеих пациенток с IV стадией ОА также был выявлен эрозивный процесс в межфаланговых СК. Пациентки с I стадией ОА эрозий и внутрикостных дефектов не имели. У 17 из 23 (74%) пациенток с ЭОА выявлен УОА при клиническом исследовании. В целях достижения сопоставимости по возрасту из группы НЭОА были исключены 4 пациентки, после чего в ней осталось 37 больных.

У всех 60 пациенток вне зависимости от наличия или отсутствия эрозивных изменений в МФС присутствовало

различной степени выраженности ССЩ как минимум 2 из 8 ДМФС. Остальные симптомы при ЭОА выявлялись значительно чаще, чем при НЭОА: ОФ обнаружены в 100 и в 78% случаев при СО — в 74 и 11%, КП — в 61 и 24%, подвывихи — в 43 и 14% соответственно (табл. 3).

Различное по выраженности ССЩ имелось как минимум в 2 из 8 ПМФС у всех больных (табл. 4). Интересно, что СО фактически не встречался в ПМФС (5%) у пациенток с НЭОА. Подвывихи при ЭОА ПМФС обнаружены исключительно у пациенток с ЭОА (17%; $p=0,01$). КП при ЭОА выявлялись несколько чаще, чем при НЭОА (52 и 27% соответственно).

В ПФС ССЩ встречалось во всех случаях в группе с ЭОА и в 92% случаев в группе с НЭОА (табл. 5). СО практически не выявлялся в обеих группах, а эрозии были выявлены у 17% пациенток из группы с ЭОА и только у одной женщины (3%), но эти различия статистически не значимы ($p>0,05$). Подвывихи в ПФС встречались достаточно редко — 17 и 11% случаев соответственно.

У пациенток с ЭОА значительно чаще, чем при НЭОА, встречались ССЩ (96 и 68%; $p=0,02$), СО (61 и 22%; $p=0,002$), эрозии и дефекты кортикального слоя (26 и 3%; $p=0,01$), а также деформации и подвывихи суставов основания I пальцев кистей (39 и 14% соответственно; $p=0,03$; табл. 6).

Таблица 2 Частота рентгенологических изменений суставов запястий и ЛЗС ($n=64$), n (%)

Рентгенологические симптомы	I ЗПС	II–V ЗПС	ТЛС	ЛЗС
ССЩ	56 (86)	21 (33)	44 (69)	6 (9)
ОФ	52 (81)	13 (20)	32 (50)	3 (5)
СО	22 (34)	1 (2)	6 (9)	0
Эрозии	7 (11)	6 (9)	18 (28)	3 (5)
КП	32 (50)	10 (16)	31 (48)	7 (11)
Подвывихи	14 (22)	1 (2)	6 (9)	0

Примечания. ТЛС — трапециевидно-ладьевидный сустав.

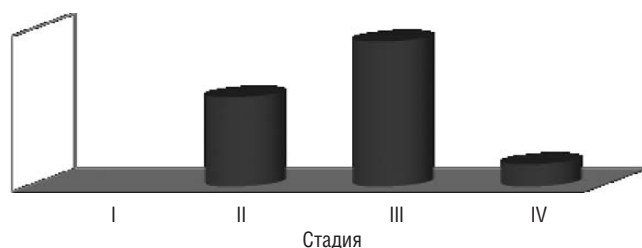


Рис. 3. Встречаемость эрозий в зависимости от рентгенологической стадии ОА СК ($n=64$)

Таблица 3 Частота рентгенологических изменений в ДМФС при ЭОА и НЭОА ($n=60$), n (%)

Рентгенологический симптом	ЭОА ($n=23$)	НЭОА ($n=37$)	p
ССЩ	23 (100)	37 (100)	1
ОФ	23 (100)	29 (78)	0,02
СО	17 (74)	4 (11)	0,0000008
КП	14 (61)	9 (24)	0,005
Подвывихи	10 (43)	5 (14)	0,01

Таблица 4 Частота рентгенологических изменений в ПМФС при ЭОА и НЭОА ($n=60$), n (%)

Рентгенологический симптом	ЭОА ($n=23$)	НЭОА ($n=37$)	p
ССЩ	23 (100)	37 (100)	1
ОФ	19 (83)	26 (70)	0,37
СО	10 (43)	2 (5)	0,0005
КП	12 (52)	10 (27)	0,045
Подвывихи	4 (17)	0	0,01

Таблица 5 Частота рентгенологических изменений в ПФС при ЭОА и НЭОА ($n=60$), n (%)

Рентгенологический симптом	ЭОА ($n=23$)	НЭОА ($n=37$)	p
ССЩ	23 (100)	34 (92)	0,27
ОФ	13 (57)	16 (43)	0,42
СО	1 (4)	2 (5)	1
Эрозии	4 (17)	1 (3)	0,06
КП	9 (39)	9 (24)	0,25
Подвывихи	4 (17)	4 (11)	0,69

Таблица 6 Частота рентгенологических изменений в I ЗПС при ЭОА и НЭОА ($n=60$), n (%)

Рентгенологический симптом	ЭОА ($n=23$)	НЭОА ($n=37$)	p
ССЩ	22 (96)	25 (68)	0,02
ОФ	21 (91)	27 (73)	0,1
СО	14 (61)	8 (22)	0,002
Эрозии	6 (26)	1 (3)	0,01
КП	15 (65)	17 (46)	0,18
Подвывихи	9 (39)	5 (14)	0,03

В ТЛС при ЭОА значимо чаще, чем при НЭОА, наблюдались ССЩ (83 и 60%; $p=0,03$), СО (22 и 3%; $p=0,03$), а также эрозии (52 и 16%; $p=0,004$) соответственно (табл. 7). ОФ выявлялись в обеих группах приблизительно с одинаковой частотой (52 и 54% соответственно).

Обсуждение

Самой частой локализацией описанных нами рентгенологических симптомов являются ДМФС, реже поражаются ПМФС, наиболее редко характерные для ОА СК изменения встречались в ПФС. Наши данные в какой-то мере противоречат результатам, полученным в Роттердамском исследовании [6] и в работе Р. Egger и соавт. [7], где наблюдалось более частое вовлечение в патологический процесс ПМФС, реже — ДМФС и ПФС, а также данным F.V. Wilder и соавт. [8], отмечающим ПМФС как самую редкую локализацию структурных изменений при ОА СК. В исследовании О. Addimanda и соавт. 2017 г. [9] отмечались незначительные изменения в ЛЗС, однако при наблюдении 44 пациентов с ОА СК и 9 человек из группы контроля в течение 3 лет и 9 мес было отмечено значимое ухудшение в ПФС. II стадия ОА СК по классификации Kellgren и Lawrence в описанном исследовании встречалась достаточно редко. Мы крайне редко наблюдали вовлечение ЛЗС в патологический процесс — СО и КП в них не выявлялись вовсе, лишь у 5% пациенток отмечались мелкие краевые заострения суставных поверхностей ЛЗС и кортикальные дефекты, которые, возможно, не связаны с ОА СК. В целом, можно сделать вывод о том, что поражение ЛЗС не характерно для ОА. Изменения в ПФС носили умеренно выраженный характер — у 95% больных отмечалось ССЩ и у 45% обнаружены небольшие ОФ на краях пястных головок и проксимальных эпифизов основных фаланговых костей, формирующих сустав. Интересно, что эрозии в ПФС по данным рентгенографии встречались крайне редко в обеих группах (в 17% случаев при ЭОА и в 3% — при НЭОА). Отчасти это может быть связано и с отсутствием мультипланарности съемки, возможной при других методах визуализации.

М. Marshall и соавт. [10] при рентгенографии наблюдали сопоставимые по тяжести изменения у пациентов с ЭОА и НЭОА III–IV стадии по шкале Kellgren и Lawrence [3]. В нашем исследовании эрозии в ДМФС и ПМФС обнаружены у 23 (35%) из 64 больных ОА СК, у 15 (23%) из них была III или IV и у 8 (12%) — II стадия болезни. У 5 из этих 8 пациентов определялись только краевые слабовыраженные эрозивные дефекты кортикального слоя суставных поверхностей МФС, расположенные преимущественно в области прикрепления коллатеральных

связок к капсуле сустава, такие изменения, по данным A.J. Grainger и соавт. [11], лучше выявляются при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) и, возможно, выступают в качестве наиболее раннего проявления ЭОА. Тем не менее краевые эрозии и их значимость при ОА СК изучены недостаточно, поэтому данная категория больных вызывает наибольший интерес и нуждается в динамическом наблюдении.

Помимо всего перечисленного, пациенты с ЭОА по опроснику AUSCAN имели значимо большую интенсивность боли (>200), что также свидетельствует в пользу более тяжелого течения болезни. Интересно, что у 74% пациентов с ЭОА клинически определялись УГ и УБ. Результаты нашего исследования согласуются с работой О. Addimanda и соавт. [12], в которой у пациентов с верифицированным по клиническим и рентгенологическим данным ЭОА, помимо чаще выявляемых УГ и УБ, также отмечались значительно более выраженные ССЩ и ОФ. Центральные эрозии по типу «крыльев чайки» чаще встречались в ДМФС, по типу «зубьев пилы» — в ПМФС, однако краевые эрозии присутствовали у 100% пациентов с ЭОА. L. Punzi и соавт. [4] не отмечают каких-либо значимых корреляций между ЭОА и УОА.

Примерно у трети (34%) пациенток эрозии располагались в ДМФС, значительно реже — в ПМФС (13%), кортикальные дефекты выявлялись в ПФС (8%). Любопытен тот факт, что у пациенток с ЭОА достоверно чаще встречаются и более выражены рентгенологические симптомы ОА в суставах основания I пальцев кистей: в I ЗПС (ССЩ — в 96%, СО — в 61%, эрозии — в 26% и подвывихи — в 39% случаев) и в ТЛС (83; 22 и 52% соответственно), поражение которых является признаком другого фенотипа заболевания — ОА суставов основания I пальцев кистей. При этом в отсутствие эрозивных изменений в ДМФС и ПМФС эрозивные дефекты в I ЗПС были выявлены лишь у одной больной. Такие достаточно характерные для ОА эрозии представляют собой дефекты замыкательной пластины кортикального слоя суставных поверхностей тел трапецевидной, ладьевидной костей и проксимального эпифиза I пястных костей, сочетающиеся в большинстве случаев с различной по выраженности деформацией, а иногда и подвывихами в указанных суставах и СО в них. Из вышесказанного можно сделать вывод, что ЭОА также обуславливает и более тяжелое течение ОА суставов основания I пальцев кистей, помимо того что, согласно работе С. Kortekaas и соавт. [13], наличие ОФ и ССЩ уже само по себе является причиной боли в любом суставе, пораженном ОА. Наличие эрозий и в I ЗПС и в ТЛС у пациенток с эрозиями ДМФС и ПМФС позволяет трактовать ЭОА как отдельную форму заболевания, при которой эрозивный процесс распространяется и на группу суставов основания I пальца кисти, а также подчеркивает генерализованный характер заболевания.

При анализе рентгенограмм и результатов МРТ 106 пациентов из когорты Осло I.K. Naugen и соавт. [14] у большей части пациентов с малыми ОФ, незначительным ССЩ, наличием кист, эрозий и ДИКС по данным МРТ на рентгенограммах определялась лишь I стадия ОА по Kellgren и Lawrence, а в некоторых случаях рентгенологические симптомы и вовсе отсутствовали. В нашем исследовании I стадия ОА обнаружена лишь у 14 (22%) пациенток, и по данным стандартной рентгенографии СК в переднезадней проекции эрозий у них не было. Однако для более

Таблица 7 Частота рентгенологических изменений в ТЛС при ЭОА и НЭОА ($n=60$), n (%)

Рентгенологический симптом	ЭОА ($n=23$)	НЭОА ($n=37$)	p
ССЩ	19 (83)	22 (60)	0,05
ОФ	12 (52)	20 (54)	0,5
СО	5 (22)	1 (3)	0,03
Эрозии	12 (52)	6 (16)	0,004
КП	13 (57)	18 (49)	0,6
Подвывихи	4 (17)	2 (5)	0,19

точной оценки структурных изменений, возможно, требуется проведение МРТ.

Таким образом, при ЭОА СК чаще, чем при НЭОА, выявляются ОФ в ДМФС, СО, КП, подвывихи в ДМФС и ПМФС, подвывихи и ССЩ в I ЗПС, СО и эрозии в ТЛС и I ЗПС, а также УГ и УБ и большая выраженность боли по опроснику AUSCAN. Данные изменения имеют генерализованный характер и свойственны для более поздних (III–IV) стадий ОА СК. Это может означать что ЭОА — закономерная поздняя стадия ОА СК, а формирование эрозий обусловлено наличием более выраженных дегенеративных. Группа пациенток со II стадией ОА с одиночными краевыми эрозиями нуждается в динамическом наблюдении для исключения иной причины воз-

никновения. В случае ее исключения этот рентгенологический симптом может считаться одним из ранних проявлений ЭОА.

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

- Gabaya O, Gabayb C. Hand osteoarthritis: New insights. *Joint Bone Spine*. 2013;80:130-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.06.011
- Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1484-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210815
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis from the Rheumatism Research Centre, University of Manchester, and Empire Rheumatism Council Field Unit. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494
- Punzi L, Ramonda R, Sfrizo P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):739-58. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.010
- Swagerty DL Jr, Hellinger D. Radiographic assessment of osteoarthritis. University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas. *Am Fam Phys*. 2001;64:279-86.
- Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:682-7. doi: 10.1136/ard.2004.023564
- Egger P, Cooper C, Hart DJ, et al. Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford Study. *J Rheumatol*. 1995;22:1509-13. PMID: 7473475
- Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:953e957. doi: 10.1016/j.joca.2006.04.013
- Addimanda O, Cavallari C, Pignotti E, et al. Radiographic involvement of metacarpophalangeal and radiocarpal joints in hand osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1077-82. doi: 10.1007/s10067-017-3565-1
- Marshall M, Nicholls E, Kwok W-L, et al. Extended report. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis*. 2015;74:136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203948
- Grainger AJ, Farrant JM, O'Connor PJ, et al. MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive? *Skeletal Radiol*. 2007;36:737-45. doi: 10.1007/s00256-007-0287-5
- Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, et al. Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2012 Jul;64(7):1046-53. doi: 10.1002/acr.21658
- Kortekaas MC, Kwok W-Y, Reijnierse M, et al. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1835-7. doi: 10.1136/ard.2010.147553
- Haugen IK, Boyesen P, Slatkowsky-Christensen B, et al. Extended Report Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028

Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы

Эрдес Ш.¹, Мазуров В.И.², Дубинина Т.В.¹, Гайдукова И.З.², Лапшина С.А.³, Зонова Е.В.⁴, Кречикова Д.Г.⁵, Плаксина Т.В.⁶, Решетько О.В.⁷, Смакотина С.А.⁸, Шестерня П.А.⁹, Гордеев И.Г.¹⁰, Макулова Т.Г.¹¹, Поварова Т.В.¹², Раскина Т.А.¹³, Сорока Н.Ф.¹⁴, Пристром А.М.¹⁵, Кундер Е.В.¹⁵, Усачева Ю.В.¹⁶, Стукалина Е.Ю.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁶, Черняева Е.В.¹⁶, Иванов Р.А.¹⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1», Новосибирск, Россия; ⁵НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ⁶ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁷ГБУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; ⁸ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия; ⁹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ¹⁰ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗМ, Москва, Россия; ¹¹ООО «Институт медицинских исследований», Санкт-Петербург, Россия; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая

В статье приведены результаты двойного слепого клинического исследования II фазы (BCD-085-3/AILAS) оригинального ингибитора интерлейкина 17А (ИЛ17А) — BCD-085, назначавшегося в разных дозах пациентам с активным анкилозирующим спондилитом (АС), и продленного исследования (BCD-085-3ext/AILAS-II), характеризующего эффективность и безопасность BCD-085 при применении в течение года.

Цель исследования AILAS — определение терапевтически эффективной и безопасной дозы препарата BCD-085 при лечении активного АС. Дополнительно в рамках продленного исследования оценивали эффективность, безопасность и иммуногенность препарата BCD-085 при его годичном применении.

Материал и методы. В исследование включены 89 пациентов с диагнозом активного (BASDAI $\geq 4,0$ балла, среднее значение боли в позвоночнике $\geq 4,0$ балла) АС, соответствующего Нью-Йоркским классификационным критериям (1984). По окончании периода скрининга пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1:1 в одну из четырех групп, в которых назначали подкожно в 1-й день недель 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 12-й недели по 40; 80 или 120 мг препарата BCD-085 или плацебо. Основным показателем для оценки эффективности являлось количество пациентов, достигших ответа ASAS20 на 16-й неделе. Оценку безопасности в исследовании производили путем подсчета общей частоты возникновения неблагоприятных реакций (НР) и серьезных НР (СНР), а также числа случаев досрочного прекращения терапии из-за НР.

Результаты и обсуждение. Ответ ASAS20 на 16-й неделе был достигнут у 72,7% больных в группе получавших 40 мг BCD-085, 81,8% в группе 80 мг BCD-085; 90,9% в группе 120 мг BCD-085 и у 42,9% в группе плацебо ($p=0,004$), при этом превосходство над плацебо было доказано для доз 80 и 120 мг. Наиболее быстрый и выраженный эффект отмечен у пациентов, получавших 120 мг BCD-085. В ходе продленного исследования ответ ASAS20 на 52-й неделе регистрировался у 86,4% пациентов. Одна или более НР в течение первых 16 нед терапии было зарегистрировано у 11 (50,0%) пациентов, получавших 40 мг; 6 (27,3%) — в группе 80 мг; 4 (18,2%) — в группе 120 мг BCD-085 и у 7 (31,8%) в группе плацебо ($p=0,183$). Частота и спектр НР достоверно не различались у пациентов, получавших плацебо и BCD-085 в разных дозах. Не было зафиксировано ни одной СНР.

Заключение. В ходе исследования II фазы получены данные, демонстрирующие высокую эффективность и хорошую переносимость BCD-085 при лечении активного АС. Наилучший эффект и оптимальная переносимость продемонстрированы для дозы 120 мг.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; рентгенологический аксиальный спондилоартрит; BCD-085; ингибитор интерлейкина 17А

Для ссылки: Эрдес Ш, Мазуров В.И., Дубинина Т.В. и др. Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом — результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):668–677.

EFFICACY AND SAFETY OF A NEW ORIGINAL INTERLEUKIN 17A INHIBITOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF A BASIC (BCD-085-3/AILAS) AND EXTENDED (BCD-085-3EXT/AILAS-II) PHASE II CLINICAL TRIAL

Erdes Sh.¹, Mazurov V.I.², Dubinina T.V.¹, Gaydukova I.Z.², Lapshina S.A.³, Zonova E.V.⁴, Krechikova D.G.⁵, Plaksina T.V.⁶, Reshetko O.V.⁷, Smakotina S.A.⁸, Shesternya P.A.⁹, Gordeev I.G.¹⁰, Makulova T.G.¹¹, Povarova T.V.¹², Raskina T.A.¹³, Soroka N.F.¹⁴, Pristrom A.M.¹⁵, Kunder E.V.¹⁵, Usacheva Yu.V.¹⁶, Stukalina E.Yu.¹⁶, Eremeeva A.V.¹⁶, Chernyaeva E.V.¹⁶, Ivanov R.A.¹⁶

The paper presents the results of a double-blind (BCD-085-3/AILAS) phase II clinical trial of the original interleukin 17A (IL17A) inhibitor BCD-085 prescribed at different doses to patients with active ankylosing spondylitis (AS) and those of an extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) trial characterizing the efficacy and safety of this drug when used for a year.

больница на станции Саратов II ОАО «РЖД», Саратов, Россия; ¹³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹⁴УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁵УЗ «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁶ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия ¹⁷115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹⁸191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ¹⁹420012, Казань, ул. Бултерова, 49; ²⁰630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ²¹214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; ²²603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ²³410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1; ²⁴650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ²⁵660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²⁶111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ²⁷190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, 22; ²⁸410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; ²⁹650099, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; ³⁰220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; ³¹220013, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; ³²198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ⁴City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; ⁵Regional Hospital at the Smolensk Station, ОАО «РЗД», Smolensk, Russia; ⁶N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁷Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; ⁸S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital,

The objective of the AILAS study is to determine the therapeutically effective and safe dose of BCD-085 in the treatment of active AS. The efficacy, safety, and immunogenicity of BCD-085 during its annual use were additionally evaluated in the extended trial.

Subjects and methods. The investigation enrolled 89 patients diagnosed as having active (BASDAI scores ≥ 4.0 ; mean spinal pain scores ≥ 4.0) AS that met the 1984 New York classification criteria. After the end of the screening period, the patients were randomized at a ratio of 1:1:1:1 in one of four groups that received 40; 80 or 120 mg of BCD-085 subcutaneously or placebo on day 1 of weeks 0, 1, 2 and then once every two weeks up to week 12. The primary end point was the number of patients who achieved an ASAS20 response at week 16. The investigation evaluated the safety of the drug, by calculating the total incidence of adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) and the number of cases of premature therapy termination because of AEs.

Results and discussion. An ASAS20 response at week 16 was achieved in 72.7% of patients receiving 40 mg of BCD-085, in 81.8% of those receiving 80 mg, in 90.9% of those receiving 120 mg, and in 42.9% of cases in the placebo group ($p=0.004$). The superiority of BCD-085 over placebo was proven for 80- and 120-mg doses. The fastest and most pronounced effect was observed in patients treated with 120 mg of BCD-085. In the extended study, an ASAS20 response at week 52 was recorded in 86.4% of patients. One or more AEs during the first 16 weeks of therapy were reported in 11 (50.0%) patients of the 40-mg group; in 6 (27.3%) of the 80 mg group; in 4 (18.2%) of the 120 mg group and in 7 (31.8%) of the placebo group ($p=0.183$). The frequency and spectrum of AEs did not significantly differ in patients who received placebo and BCD-085 in different doses. No SAE was recorded.

Conclusion. Phase II study yielded data demonstrating the high efficacy and good tolerance of BCD-085 in the treatment of active AS. The best effect and optimal tolerance were demonstrated for a dose of 120 mg.

Keywords: ankylosing spondylitis; radiographic axial spondyloarthritis; BCD-085; interleukin 17A inhibitor.

For reference: Erdes Sh, Mazurov VI, Dubinina TV, et al. Efficacy and safety of a new original interleukin 17A inhibitor in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a basic (BCD-085-3/AILAS) and extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) phase II clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):668-677 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-668-677

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов — КПС) и частым вовлечением в патологический процесс энтезисы и периферических суставов [1–3]. АС чаще всего развивается в третьей декаде жизни, а у 10–20% пациентов первые симптомы возникают до 16 лет [4]. Хронический воспалительный процесс, постепенное ограничение подвижности позвоночника и функциональные нарушения у пациентов с АС приводят к серьезному ухудшению качества жизни и потере трудоспособности [5].

АС является многофакторным заболеванием, в основе которого лежит активация иммунного ответа при воздействии внешних (триггерных) факторов у генетически предрасположенных пациентов. Иммуновоспалительный процесс при АС включает системные и локальные реакции. Особенностью локального воспалительного процесса при АС является то, что он протекает преимущественно в КПС, позвоночнике и энтезисах, где наряду с изменениями воспалительного характера активизируются процессы остеопролиферации, что, возможно, служит проявлением избыточной репарации в ответ на повреждение [6, 7]. Тем не менее патогенез избыточной пролиферации костной ткани при СпА является очень сложным и до конца не изученным. Ключевая роль в развитии воспаления при АС отводится двум основным провоспалительным цитокинам: фактору некроза опухоли α (ФНО α)

и интерлейкину 17 (ИЛ17), причем отмечена способность ИЛ17 потенцировать провоспалительный эффект ФНО α [8–10]. Имеются данные, демонстрирующие способность ИЛ17 не только поддерживать воспаление и вызывать повреждение тканей, включая остеорезорбцию, но и стимулировать избыточную остеопролиферацию при СпА за счет активации мезенхимальных стволовых клеток в области воспаленного энтезиса, дифференцировку остеобластов с последующим образованием синдесмофита (остеофита) [3, 10–12]. Результаты, полученные при изучении патогенеза АС и роли ИЛ17 в развитии этого заболевания, позволяют рассматривать ИЛ17 как одну из наиболее важных терапевтических мишеней.

Основными лекарственными препаратами для лечения АС на сегодняшний день являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы ФНО α (иФНО α) и ингибиторы ИЛ17А (иИЛ17А) [13]. В настоящее время накоплен большой опыт применения иФНО α , препараты этой группы обладают высокой эффективностью в отношении основных симптомов АС, обусловленных активным воспалительным процессом (боль, скованность, повышение острофазовых показателей). В течение длительного времени иФНО α были единственным классом ГИБП для лечения АС, и врачи-ревматологи имеют большой опыт их использования. Тем не менее у некоторых пациентов (примерно 40%) эта терапия по разным причинам (неэффективность, непереносимость, «ускользание» эффекта) от-

Kemerovo, Russia;
⁹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁰O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹¹ООО «Medical Research Institute», Saint Petersburg, Russia; ¹²Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station, OAO «RZhD», Saratov, Russia; ¹³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ¹⁴City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁵City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁶ZAO «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia.
¹³4A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015;
³49, Butlerov St., Kazan 420012;
⁴42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099;
⁵15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025;
⁶190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126;
⁷1, Smirnovskoe Uschellie, Saratov 410053;
⁸22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029;
⁹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022;
¹⁰23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539;
¹¹22, Moskovsky Prospect, Saint Petersburg 190013;
¹²7, First Stantsionnyi Passage, Saratov 410004;
¹³10, 50 Let Oktyabrya St., Kemerovo, 650099;
¹⁴8, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ¹⁵64, Nezavisimost Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013;
¹⁶34A, Svyaz St., Strelnya, Saint Petersburg 198515.

Контакты:

Юлия Валентиновна
 Усачева;
 usacheva@biocad.ru

Contact:

Yulia Usacheva; usacheva@biocad.ru

Поступила 06.11.19

меняется [14]. В настоящее время активно изучается роль ИЛ17 в патогенезе СпА, особенно его участие в избыточной остеопролиферации, способность ИЛ17А предотвращать структурное прогрессирование АС уже подтверждается результатами исследований зарегистрированных препаратов этой группы [15]. Таким образом, ИЛ17А является перспективной мишенью для разработки таргетных препаратов, способных не только эффективно купировать системное и локальное воспаление, но и предотвращать структурное прогрессирование.

Профили эффективности и безопасности уже известных ИЛ17А позволяют рассматривать их в качестве ГИБП первой линии, что отражено в клинических рекомендациях российской экспертной группы по изучению СпА [13].

BCD-085 (нетакимаб) является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к ИЛ17А. В рамках I фазы клинических исследований был подтвержден благоприятный профиль безопасности препарата при назначении в возрастающих дозах здоровым добровольцам и изучена его фармакокинетика [16]. В настоящей работе приведены результаты клинического исследования II фазы, которое было направлено на определение эффективной и безопасной дозы препарата для лечения пациентов с активным АС, а также данные продленного этапа исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность BCD-085 при использовании в течение года.

Цель исследования — определение эффективной и безопасной дозы препарата BCD-085 для лечения больных активным АС. Дополнительно в рамках продленного периода оценены эффективность, безопасность и иммуногенность BCD-085 при его годичном применении.

Материал и методы

Дизайн исследования. AILAS (BCD-085-3, NCT02763111) — международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности, безопасности и фармакокинетики разных доз препарата BCD-085 (II фаза) у больных активным АС. Набор пациентов осуществляли с октября 2016 г. по февраль 2017 г. в 14 аккредитованных клинических центрах на территории Российской Федерации и Республики Беларусь.

По окончании 28-дневного скринингового периода пациенты, соответствующие критериям отбора, централизованно «слепым» методом были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в одну из четырех групп: в первой назначался BCD-085 в дозе 40 мг подкожно в 1-й день недель 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 12-й недели; пациенты 2, 3 и 4-й групп получали BCD-085 в дозе 80 или 120 мг либо плацебо (ПЛ) соответственно в аналогичном режиме. Оценку эффективности осуществляли на 16-й неделе. После 16 нед лечения в рамках исследования AILAS, при согласии пациента на продолжение терапии, его включали в открытый продленный этап (AILAS-II, BCD-085-3ext), в ходе которого пациентам, достигшим ответа ASAS20 на 16-й неделе, BCD-085 вводили в дозе 80 мг каждые 2 нед вплоть до 56-й недели. Пациентам, не достигшим ASAS20 на 16-й неделе, BCD-085 вводили в дозе 120 мг по аналогичной схеме (рис. 1).

Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, национального стандарта «Надлежащая клиническая практика», ICH GCP и регуляторными требованиями стран — участниц исследования. Основанием для проведения обоих

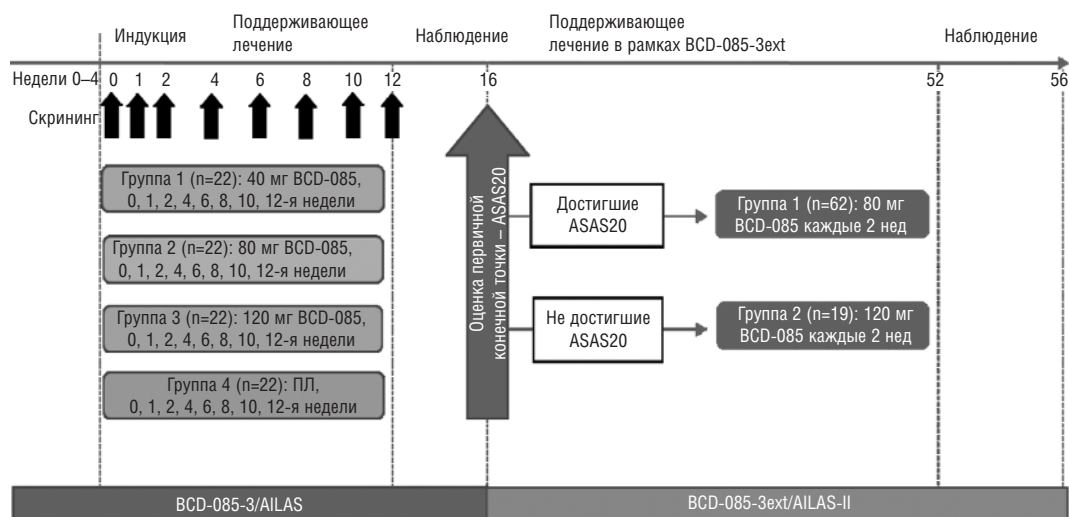


Рис. 1. Дизайн исследований BCD-085-3/AILAS и BCD-085-3ext/AILAS-II

этапов исследования послужили разрешения Минздрава Российской Федерации, Республики Беларусь, национальных комитетов по этике и локальных этических комитетов.

Пациенты. В исследование включали пациентов в возрасте 18–65 лет с установленным не менее чем за 3 мес до скрининга диагнозом АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии АС 1984 г.), который оставался активным (индекс BASDAI $\geq 4,0$ балла, среднее значение боли в позвоночнике $\geq 4,0$ балла), несмотря на проводимую стандартную терапию НПВП. Пациентов включали при отсутствии у них туберкулезной инфекции, других инфекционных, острых/хронических воспалительных заболеваний, а также признаков нарушения функции костного мозга, почек, печени, заболеваний, которые могут маскировать или исказить проявления АС или повышать риск возникновения тяжелых неблагоприятных реакций (НР). В исследование не включали пациентов с тотальным анкилозом позвоночника, предшествующим опытом использования иИЛ17А, более двух препаратов моноклональных антител или их фрагментов и получавших ГИБП менее 12 нед назад.

Оценка эффективности, безопасности, иммуногенности и фармакокинетики. Основным показателем эффективности в исследовании AILAS являлось число пациентов, достигших ответа ASAS20 к 16-й неделе, в исследовании AILAS-II — число пациентов, достигших ответа ASAS20 к 52-й неделе. В качестве дополнительных показателей эффективности в исследованиях на 4, 8, 12, 16-й неделях учитывали число пациентов, достигших ответа ASAS40, ASAS5/6, индексы BASMI¹, BASFI², MASES³, позволяющие оценить подвижность, функциональную активность и активность энтезита соответственно, индекс ASDAS-CPB⁴, боль, оценку качества жизни по опроснику SF36. Под ответом, соответствующим ASAS20/40, понималось наличие у пациента как относительного, равного 20% (40%), так и абсолютного, равного 1 (2) единице, улучшения трех из четырех критериев интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценке активности АС пациентом по ЧРШ, функциональной активности по индексу BASFI, активности заболевания по индексу BASDAI⁵. При этом больной не должен был иметь ухудшения по одному критерию. Под ответом ASAS5/6 подразумевалось как минимум 20% улучшение в пяти из следующих доменов: интенсивность боли пациентом по ЧРШ, оценка поясничного сгибания при определении индекса BASMI, значение BASFI, BASDAI, концентрация С-реактивного белка.

Оценку безопасности в исследовании AILAS и AILAS-II производили путем подсчета общей частоты НР и серьезных НР (CHP), частоты возникновения НР

3–4-й степени, частоты случаев отмены препаратов из-за НР. Классификация и определение степени тяжести НР осуществлялись согласно СТСАЕ-4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events — Общие терминологические критерии неблагоприятных реакций, версия 4.03).

Оценку иммуногенности препарата BCD-085 осуществляли по количеству больных, у которых в сыворотке крови при использовании валидированной методики твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определялись связывающие антитела (САТ) к BCD-085. Забор крови для исследования иммуногенности осуществляли до первого введения препарата, на неделях 8, 14 и 56.

Забор крови для исследования фармакокинетики производили в 1-й день до первого введения препарата, через 30, 90 мин, 4, 8, 24, 48, 72, 144, 168 ч после первого введения и далее за 30 мин до третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого и восьмого введения, а также через 336 ч после восьмого введения.

Статистика. Гипотезой исследования AILAS являлось предположение о превосходстве эффективности BCD-085 над ПЛ при лечении больных с АС. Гипотезу проверяли при следующих значениях ошибок: ошибка первого рода — 5% ($\alpha=0,05$), ошибка второго рода — 20% ($\beta=0,2$), мощность критерия составляет 80%, уровень значимости — 5%. Целевой размер выборки составил не менее 80 пациентов (по 20 пациентов в каждой опытной группе и группе ПЛ); учитывая возможность выбывания пациентов, конечное число пациентов составило 88 (по 22 пациента в каждой группе). В AILAS-II вошли пациенты, прошедшие все визиты AILAS и изъявившие желание продолжить лечение в рамках его продленной фазы. Исследование AILAS-II носило поисково-наблюдательный характер, в связи с чем определение мощности не предусмотрено. Различия считались достоверными при стандартном значении $p < 0,05$.

При анализе исходных демографических характеристик было выявлено статистически значимое на уровне 0,05 различие в половом составе при сравнении четырех групп. Однако при попарном сравнении значимых на уровне 0,05 различий выявлено не было, поэтому группы считались однородными по половому составу и при дальнейшем анализе стратификация по полу не производилась.

В анализ эффективности и безопасности включали всех пациентов, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата или ПЛ. Для оценки риска нарастания частоты НР при длительном применении препарата дополнительно была проанализирована частота НР/CHP, скорректированная по экспозиции (EAIR — exposure adjusted AEs incidence rate) за период продленной фазы и проведено сравнение с EAIR первых 16 нед исследования. Для оценки количественных показателей, в случае если данные визита на 16-й неделе (в исследовании AILAS) и/или 52-й неделе (в исследовании AILAS-II) отсутствовали, учитывали доступные данные последнего выполненного пациентом визита (last-observation-carried-forward). Данный вид анализа использовался как дополнительный при оценке основного показателя эффективности. При оценке ответа по ASAS в случае отсутствия данных на 16-й неделе пациент расценивался как не ответивший на лечение.

¹BASMI — метрولوجический индекс для оценки состояния больного анкилозирующим спондилитом (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

²BASFI — индекс для оценки функциональной активности больного анкилозирующим спондилитом (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

³MASES — индекс для оценки энтезита у больного анкилозирующим спондилитом (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

⁴ASDAS-CPB — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита с учетом значений С-реактивного белка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index with CRP).

⁵BASDAI — индекс для оценки активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Таблица 1 Исходные характеристики пациентов при включении в исследование (популяция ITT)

Параметр	Группа				p ¹
	40 мг BCD-085 (n=22)	80 мг BCD-085 (n=22)	120 мг BCD-085 (n=22)	ПЛ (n=22)	
Возраст, годы	40 [33; 44]	34 [31; 36]	38 [35; 44]	41 [32; 47]	0,15 ¹
Масса тела, кг	75,5 [61,0; 93,0]	79,0 [63,0; 86,1]	79,1 [71,5; 85,0]	81,3 [75,0; 90,0]	0,69 ¹
Рост, см	172,0 [168,0; 178,0]	176,0 [167,0; 180,0]	176,5 [173,0; 180,0]	172,5 [170,0; 180,0]	0,58 ¹
Мужчины, n (%)	17 (77,27)	19 (89,36)	22 (100)	15 (68,18)	0,03 ²
Длительность заболевания, мес	26,5 [11; 75]	37,5 [20; 56]	46,5 [13; 96]	26,5 [10; 48]	0,50 ¹
Число болезненных суставов из 44	2 [2; 3]	3 [1; 4]	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,61 ¹
Число припухших суставов из 44	0 [0; 3]	0 [0; 3]	0 [0; 3]	0,5 [0; 3]	0,99 ¹
BASMI	4,65 [3,2; 5,2]	4,5 [2,8; 5,1]	4,15 [3,5; 5,4]	4,55 [3,3; 5,1]	0,89 ¹
Экскурсия грудной клетки, см	3,5 [3; 4]	3,5 [2; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 5]	0,94 ¹
MASES	2 [0; 4]	4 [2; 5]	3 [2; 3]	3 [0; 6]	0,27 ¹
ASDAS-CРБ	4,52 [4,02; 4,98]	4,04 [3,16; 4,33]	3,67 [3,29; 3,9]	3,915 [3,47; 4,07]	0,05 ¹
BASDAI	6,45 [5,4; 7,4]	6,7 [5,8; 7,1]	6,45 [4,7; 7,3]	5,95 [5,1; 7]	0,90 ¹
BASFI	5,9 [4,3; 7,2]	5,95 [4,5; 6,9]	5,55 [3,9; 6,8]	6 [4; 6,7]	0,88 ¹
Оценка боли	7,5 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 7]	0,77 ¹
Оценка ночной боли	7 [6; 8]	7,5 [6; 8]	7 [6; 8]	6,5 [5; 7]	0,55 ¹
SF-36, физический компонент	29,9 [24; 33,3]	29,25 [22,6; 34,6]	31 [27,1; 32,6]	33,35 [27,3; 37]	0,45 ¹
SF-36, психологический компонент	39,95 [35; 47]	40,75 [33,1; 46,7]	40,65 [33,5; 46,7]	40 [35,2; 46,6]	0,99 ¹
НПВП, n (%)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Метотрексат, n (%)	3 (13,63)	1 (4,55)	4 (18,18)	2 (9,09)	0,68 ²
Глюкокортикоиды, n (%)	5 (22,73)	3 (13,63)	3 (13,63)	5 (22,73)	0,80 ²
Сульфасалазин, n (%)	6 (27,27)	10 (45,45)	6 (27,27)	4 (18,18)	0,27 ²
Инфликсимаб, n (%)	3 (13,63)	2 (9,09)	2 (9,09)	3 (13,63)	1,00 ²
Голимумаб, n (%)	1 (4,55)	0	1 (4,55)	1 (4,55)	1,00 ²

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное. ¹ – критерий Краскелла–Уоллиса; ² – точный критерий Фишера.

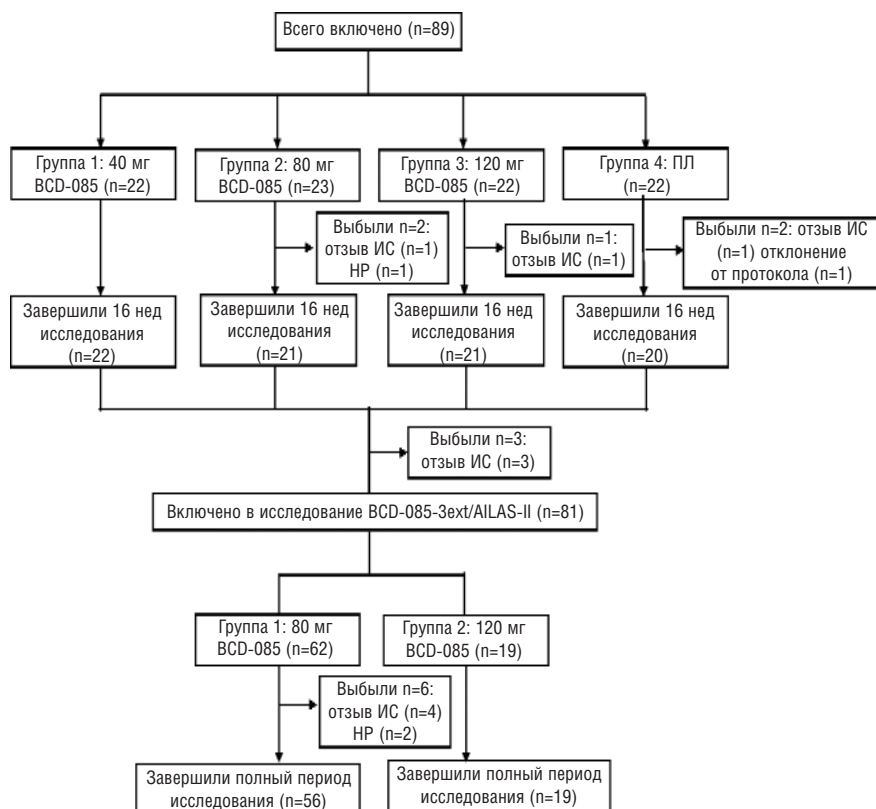


Рис. 2. Распределение пациентов по группам в ходе исследования BCD-085-3/AILAS и BCD-085-3ext/AILAS-II. ИС – информированное согласие

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и языка программирования R. Выбор метода статистического анализа определялся типом данных и видом их распределения.

Результаты

Популяция. В первый 16-недельный этап исследования было включено 89 пациентов: 1-я группа – 22, 2-я группа – 23, 3-я группа – 22, 4-я группа – 22 пациента (табл. 1). Один пациент 2-й группы отозвал информированное согласие (ИС) до первого введения препарата, в связи с чем полная популяция для анализа (ITT) в настоящем исследовании составляет 88 человек (по 22 в каждой группе; рис. 2).

Результаты анализа исходных демографических характеристик и анамнестических данных говорят о том, что в данное исследование включены больные с высокой активностью АС (см. табл. 1). Всем больным проводилось предшествующее лечение НПВП, не более

45,5% пациентов в отдельных группах ранее получали базисные противовоспалительные препараты, в единичных случаях ранее использовались моноклональные антитела.

Эффективность по данным 16 нед наблюдения. В итоговый анализ эффективности были включены пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или ПЛ. В связи с ошибочным введением BCD-085 пациенту в группе ПЛ он был исключен из анализа, общая популяция для оценки эффективности составила 87 пациентов (по 22 в группах BCD-085 и 21 в группе ПЛ; см. рис. 2).

Ответ ASAS20 достигнут у 72,7% пациентов, получавших 40 мг BCD-085, у 81,8% получавших 80 мг, у 90,9% получавших 120 мг и у 42,9% в группе ПЛ. При этом превосходство по эффективности препарата BCD-085 над ПЛ было доказано для доз 80 и 120 мг ($p=0,004$; рис. 3).

Ответ ASAS20 регистрировался более чем у 70% пациентов через 4 нед после первой инъекции BCD-085 (рис. 4). Через 16 нед ASAS40 и ASAS5/6 (рис. 5 и 6) чаще наблюдались у пациентов, получавших 120 мг BCD-085.

Положительная динамика наблюдалась и по другим показателям (табл. 2).

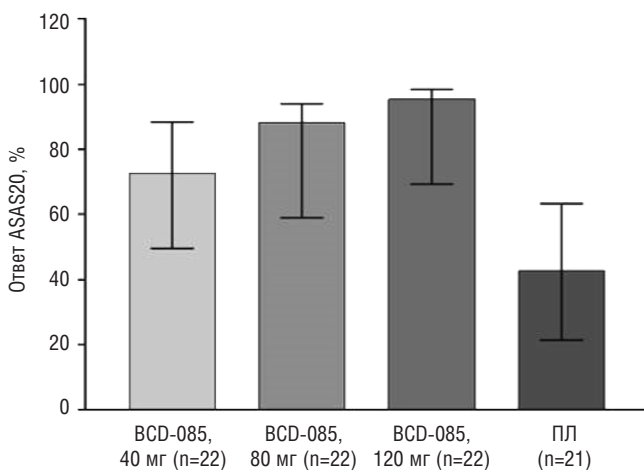


Рис. 3. Относительное количество пациентов, достигших ответа ASAS20 на 16-й неделе в каждой группе

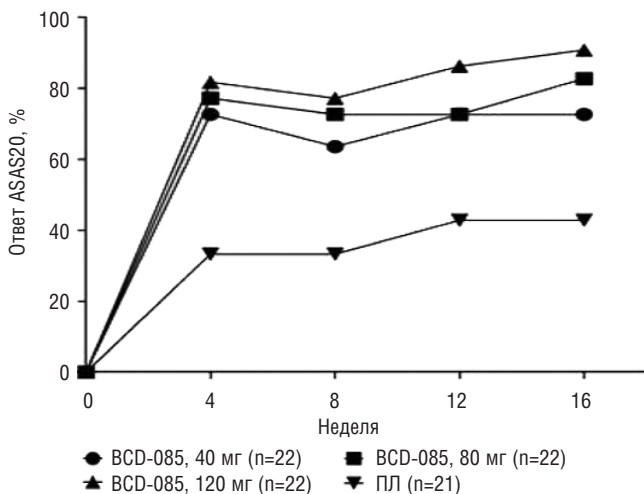


Рис. 4. Динамика ответа по ASAS20

Эффективность по данным 56 нед наблюдения. Полностью завершили участие в клиническом исследовании BCD-085-3/AILAS (16 нед) 84 пациента. Трое из них отождествлялись ИС; таким образом, в продленное исследование (BCD-085-3ext/AILAS-II) был включен 81 пациент (76,5% — ответившие по ASAS20 на момент включения, продолжившие лечение BCD-085 в разовой дозе 80 мг, и 23,5% — не ответившие согласно ASAS20, которым BCD-085 в дальнейшем вводили по 120 мг).

В ходе последующего наблюдения ответ ASAS20 отмечался более чем у 70% пациентов, независимо от использовавшейся дозы. На 52-й неделе он зафиксирован в 86,4% случаев (рис. 7).

Фармакокинетика. При однократном подкожном введении BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг его концентрация в сыворотке крови изменялась пропорционально вводимой дозе. Наблюдалась медленная абсорбция BCD-085 с постепенным линейным нарастанием его концентрации в сыворотке крови, достигающей максимума к концу 1-й недели наблюдения. При введении 80 и 120 мг максимальная концентрация $AUC_{(0-168)}$ и AUMC были значительно выше, чем при использовании 40 мг. Во всех трех группах пациентов, получавших BCD-085, разница между максимальной концентрацией препарата после первого введе-

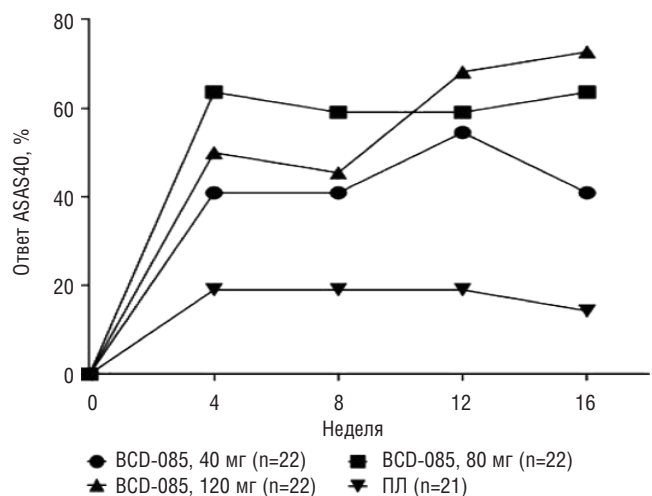


Рис. 5. Динамика ответа ASAS40

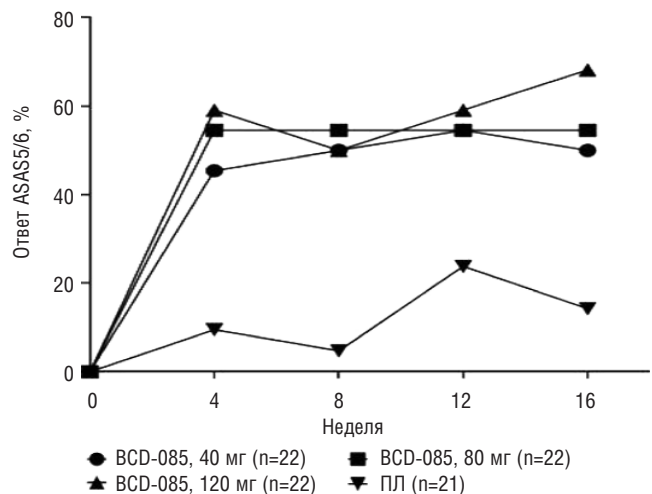


Рис. 6. Динамика ответа ASAS5/6

Таблица 2 Динамика показателей активности АС и функционального статуса

Группа					p¹
40 мг BCD-085	80 мг BCD-085	120 мг BCD-085	ПЛ		
Индекс BASDAI					
Скрининг	6,4±1,3	6,6±1,5	6,3±1,6	6,3±1,5	0,926
Неделя 4	3,7±2,5	3,2±2,1	3,1±1,9	5,2±2,0	0,006
Неделя 8	3,7±2,3	3,0±2,3	3,6±1,9	4,8±1,9	0,023
Неделя 12	3,5±2,3	2,9±2,4	2,8±2,2	4,7±1,8	0,005
Неделя 16	3,8±2,3	3,2±2,4	2,5±1,7	5,0±1,9	0,001
Индекс ASDAS-CPB					
Скрининг	4,4±0,9	4,0±1,0	3,7±0,9	3,9±1,0	0,0496
Неделя	42,6±1,0	2,1±1,0	2,0±0,8	3,5±1,2	0,0001
Неделя 8	2,5±1,0	2,1±0,8	2,1±0,8	3,5±0,9	<0,0001
Неделя 12	2,4±1,0	2,1±0,9	1,8±0,9	3,4±1,0	<0,0001
Неделя 16	2,4±1,0	2,3±1,0	1,8±0,8	3,5±1,1	<0,0000
Оценка боли в течение суток					
Скрининг	7,1±1,6	7±1,6	6,9±1,3	6,8±1,6	0,8175
Неделя 1	4,6±2,9	4,3±2,5	4,2±2,0	6,2±1,9	0,0185
Неделя 2	3,8±2,5	3,8±2,3	3,9±1,8	5,9±1,7	0,0034
Неделя 4	4,0±2,5	2,8±2,0	3,3±1,8	5,3±2,1	0,0018
Неделя 8	3,6±2,5	3,0±2,1	3,1±2,1	5,6±1,8	0,0009
Неделя 12	3,2±2,6	3,1±2,3	2,7±1,7	5,5±1,7	0,0003
Неделя 16	3,5±2,5	3,2±2,5	2,7±1,7	5,6±2,1	0,0002
Индекс BASFI					
Скрининг	5,7±2,0	5,6±2,5	5,2±2,2	5,5±2,4	0,8854
Неделя 4	3,9±2,6	3,0±2,5	3,3±2,4	4,7±2,7	0,148
Неделя 8	3,9±2,7	2,9±2,4	3,3±2,5	4,3±2,5	0,2818
Неделя 12	3,8±2,6	2,7±2,5	2,9±2,2	4,3±2,3	0,0582
Неделя 16	3,9±2,7	3,1±2,7	2,6±2,1	4,7±2,5	0,0280
Индекс BASMI					
Скрининг	4,4±1,2	4,1±1,6	4,6±1,6	4,4±1,2	0,9089
Неделя 4	4,1±1,2	3,9±1,9	4,2±1,6	4,2±1,4	0,8776
Неделя 8	3,9±1,3	3,6±2,0	4,0±1,6	3,9±1,2	0,7876
Неделя 12	3,7±1,3	3,5±1,6	3,9±1,7	3,9±1,2	0,6985
Неделя 16	3,6±1,3	3,5±1,6	3,9±1,6	4,0±1,5	0,6349

Примечание. Представлены средние значения ± стандартное отклонение; ¹ – критерий Краскелла–Уоллиса, сравнение четырех групп между собой.

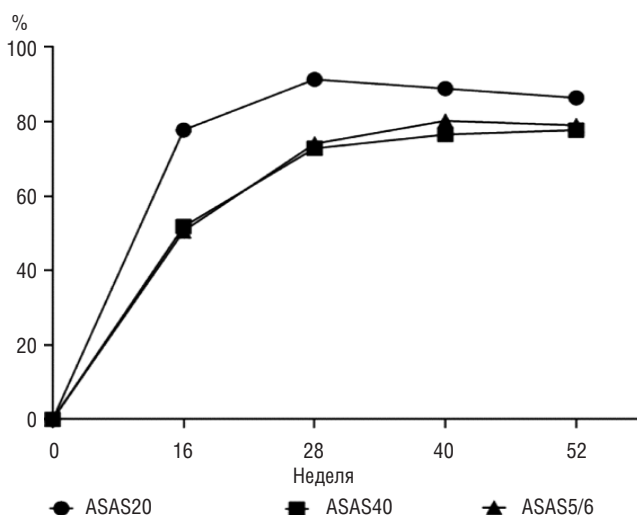


Рис. 7. Динамика ответа ASAS20/40, ASAS5/6 на протяжении 52 нед исследования (n=81)

ния и максимальной концентрацией при повторных введениях была сопоставимой, т. е. не зависела от дозы.

Безопасность. На протяжении 16 нед исследования AILAS общая частота НР и НР 3–4-й степени тяжести у больных, получавших BCD-085, и в контроле существенно не различались (табл. 3). Связанные с терапией НР 3–4-й степени были представлены эпизодом нейтропении у одного пациента в группе 80 мг BCD-085 и анемией у одного пациента в группе ПЛ (p=1,00). Был зарегистрирован единственный случай досрочного прекращения терапии в связи с НР в группе 2 (80 мг BCD-085) из-за развития НР «эрозивный колит» 3-й степени по СТСАЕ 4,03. При ретроспективной оценке было установлено, что симптомы колита присутствовали у пациента еще до подписания ИС, однако он не сообщил о них исследователю. Через 1 нед после начала лечения BCD-085 (пациент получил две дозы препарата) по инициативе больного выполнена плановая колоноскопия, при которой были выявлены признаки эрозивного колита. Исследователь получил эту информацию, и, принимая во внимание имеющиеся данные о возможном влиянии иИЛ17А на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в интересах безопасности было решено исключить пациента из исследования. Эрозивный колит был расценен как предсуществующее состояние, не имеющее связи с исследуемой терапией. Не было зафиксировано ни одной СНР, местных реакций и летальных исходов.

На протяжении всего периода исследований AILAS и AILAS-II (56 нед) хотя бы одна НР была зарегистрирована у 33 (40,7%) пациентов, при этом связь с терапией, по мнению исследователей, присутствовала у 23 (28,4%) из них. При этом профиль НР свидетельствует о малой токсичности препарата даже при долговременном применении: большинство НР имели легкую степень и были представлены различными лабораторными отклонениями (табл. 4). За время исследования не было зафиксировано ни одной СНР. В ходе продленного этапа исследования зафиксированы два случая досрочного прекращения терапии в связи с НР (микробная экзема, положительный диаскин-тест). Не было зафиксировано НР 4-й степени и летальных исходов. Значения EAIR для основного этапа исследования составили 1,379, для продленного – 0,588. Таким образом, частота НР при длительном применении имела тенденцию к снижению, что позволяет сделать заключение об отсутствии риска нарастания частоты НР при длительном применении препарата BCD-085.

Иммуногенность. За все время исследования не выявлено ни одного случая формирования связывающих антител к препарату BCD-085. В связи с их отсутствием анализ на нейтрализующие антитела не проводился.

Обсуждение

По результатам клинического исследования II фазы, направленного на определение наиболее эффективной и безопасной дозы BCD-085 у пациентов с активным АС, превосходство по эффективности BCD-085 над ПЛ достоверно доказано для разовых доз 80 и 120 мг, причем частота и тяжесть НР при использовании BCD-085 и ПЛ существенно не различались. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности сохранялись на протяжении года лечения.

В настоящее исследование были включены пациенты, как не получавшие (86%), так и получавшие ранее ГИБП. Согласно российским клиническим рекомендациям, возможно применение и ИЛ17А в качестве «первого» ГИБП, а в ряде случаев использование препаратов этого класса является предпочтительным [13]. Таким образом, в исследовании AILAS было продемонстрировано, что BCD-085 способен высокоэффективно купировать основные симптомы АС у пациентов с разным лекарственным анамнезом, однако большинство из них ранее ГИБП не получали. BCD-085 в дозе 120 мг показал максимальную эффективность по всем изучавшимся показателям и наиболее быстро добился эффекта. Так, в группе BCD-085 улучшения по критерию ASAS40 достигли 72,7%, в группе ПЛ – 14,3% пациентов ($p < 0,001$). Только в группе 120 мг BCD-085 среднее значение индекса ASDAS-CPB снизилось со значения, оцениваемого как очень высокая активность, до низкой, тогда как в других группах активного препарата среднее значение индекса ASDAS-CPB на 16-й неделе соответствовало высокой активности заболевания, а в группе ПЛ – очень высокой. Уменьшение боли в спине по ЧРШ только в группе 120 мг BCD-085 достоверно отличалось от группы ПЛ уже через неделю после первого введения препарата ($p = 0,01$). Средний уровень СРБ в группе 120 мг снижался до нормальных значений уже на 4-й неделе лечения, в группах 40 и 80 мг – оставался умеренно повышенным, а в группе ПЛ – практически не изменился по сравнению с исходным значением. Высокая эффективность BCD-085 сохранялась на протяжении года терапии в ходе про-

дленного исследования. В течение всего этого периода больные хорошо переносили препарат.

Для всех исследуемых доз BCD-085 частота и тяжесть НР значимо не отличались от соответствующих показателей группы ПЛ, а также не различались при сравнении групп между собой. Таким образом, не отмечено дозозависимого характера токсичности препарата. Наименьшее число НР отмечалось в группе 120 мг BCD-085. Был зафиксирован единственный случай досрочного прекращения терапии в связи с НР (эрозивный колит) в группе 80 мг BCD-085. Несмотря на то что данная НР, по-видимому, являлась предсуществующим состоянием и была расценена как не связанная с терапией, обострение или возникнове-

Таблица 3 Общие данные о НР в течение 16 нед исследования AILAS, n (%)

НР	Группа				p
	BCD-085 40 мг (n=22)	BCD-085 80 мг (n=22)	BCD-085 120 мг (n=22)	ПЛ (n=22)	
Любые	11 (50,0)	6 (27,3)	4 (18,2)	7 (31,8)	0,1831
Серьезные	0	0	0	0	–
Связанные с терапией	5 (22,7)	4 (18,2)	1 (4,6)	5 (22,7)	0,3541
3–4-й степени	1 (4,6)	2 (9,1)	0	1 (4,6)	0,9001
Связанные с терапией 3–4-й степени	0	1 (4,6)	0	1 (4,6)	1,001
Местные	0	0	0	0	–
Отмена лечения вследствие НР/СНР	0	1 (4,6)	0	0	1,001

Примечание. ¹ – двусторонний точный критерий Фишера, ² – критерий Пирсона.

Таблица 4 НР, зарегистрированные на продленном этапе исследования (AILAS-II, n=81) у 2% пациентов и более или имевшие ≥2-ю степень тяжести по СТСАЕ 4.03

НР	Число пациентов, n (%)
Нарушения со стороны сердца:	
повышение диастолического артериального давления (2-я степень)	4 (4,9)
повышение систолического артериального давления (2-я степень)	3 (3,7)
тахикардия (1-я степень)	2 (2,5)
Инфекционные и паразитарные заболевания:	
кандидоз пищевода (2-я степень)	1 (1,2)
острый бронхит (2-я степень)	1 (1,2)
микробная экзема (2-я степень)	1 (1,2)
ОРВИ (2-3-я степень)	5 (6,2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	
лимфоцитоз (2-я степень)	9 (11,1)
лимфопения (1–2-я степень)	2 (2,5)
нейтропения (1–3-я степень)	2 (2,5)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	
протеинурия (2-я степень)	1 (1,2)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	
повышение активности АЛТ (2-я степень)	1 (1,2)
повышение активности АСТ (2-я степень)	1 (1,2)
повышение активности ГГТ (1–3-я степень)	2 (2,5)
Нарушения со стороны нервной системы:	
головная боль (2-я степень)	1 (1,2)
Лабораторные отклонения	
положительный диаскин-тест (2-я степень)	2 (2,5)
Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта:	
множественный кариес (2-я степень)	1 (1,2)
Нарушения со стороны органа зрения:	
эписклерит (2-я степень)	1 (1,2)

Примечание. ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

ние ВЗК на фоне терапии иИЛ17А требуют дополнительного изучения. Учитывая тот факт, что ВЗК регистрировались при применении других иИЛ17А (секукинумаб) [17], пациенты, имеющие ВЗК в анамнезе, нуждаются в особом наблюдении при назначении BCD-085. В течение продленного исследования эпизодов ВЗК не зарегистрировано. Более точная информация о влиянии терапии BCD-085 на вероятность возникновения ВЗК будет изучена в ходе клинических исследований III фазы и в пострегистрационном наблюдении. Среди НР, также представляющих особый интерес, было зарегистрировано по одному случаю кандидоза пищевода, герпетической инфекции и эписклерита (в ходе продленного исследования), которые не привели к отмене исследуемого препарата и разрешились без последствий. На протяжении года наблюдения за пациентами на фоне терапии BCD-085 не зарегистрировано ни одного случая активного туберкулеза, онкологических заболеваний и суицидального поведения.

Данные клинических исследований подтверждают благоприятный профиль безопасности иИЛ17А, в частности препарата BCD-085, особенно в отношении оппортунистических инфекций и туберкулеза. В нормальных физиологических условиях ИЛ17А выполняет функцию иммунной защиты организма от проникновения микроорганизмов через эпителиальный и слизистый барьеры [18]. Очевидно, что иммуносупрессия на фоне применения иИЛ17А может способствовать развитию инфекций, однако достаточно продолжительный опыт применения этого класса препаратов для лечения иммуновоспалительных заболеваний позволяет утверждать, что данные инфекции в подавляющем большинстве случаев имеют легкую степень тяжести и не приводят к отмене терапии [19, 20]. Так, зарегистрированные при использовании BCD-085 НР преимущественно были представлены инфекциями респираторного тракта и нарушениями со стороны крови, которые в большинстве случаев имели легкую степень тяжести.

При анализе иммуногенности в течение 1 года лечения АС не было выявлено образования антител к BCD-085 ни у одного пациента. BCD-085 является гуманизированным моноклональным антителом, однако благодаря уникальной структуре молекулы препарат должен обладать низкой иммуногенностью, что уже находит подтверждение в ходе клинических исследований. Это связано с тем, что структура молекулы BCD-085 содержит чужеродный белок только в области CDR-регионов, причем представлен он вариabельными участками тяжелых цепей иммуноглобулина ламы (VHH — variable heavy chain domain of a heavy chain antibody), который является низкоиммуногенным для человека [21]. Кроме того, оптимизация антигенсвязывающего участка (CDR-региона) обеспечивает высокоаффинное связывание препарата с мишенью (ИЛ17А), что способствует его высокой эффективности. Низкая иммуногенность препарата позволяет избежать потери достигнутого эффекта терапии (ускользания эффекта), что осо-

бенно важно при лечении хронических иммуновоспалительных заболеваний. Кроме того, отсутствие антител к препарату позволяет достигнуть первоначального эффекта при повторном назначении, в случае вынужденного перерыва в терапии (например, при проведении хирургического лечения, вынашивании беременности и т. д.). Безусловно, данные свойства препарата должны быть подтверждены в ходе долгосрочных исследований и в реальной клинической практике.

Таким образом, BCD-085 в дозе 120 мг продемонстрировал быстрый и выраженный противовоспалительный эффект в отношении клинических и лабораторных симптомов АС при благоприятном профиле безопасности. Именно эта доза была выбрана для дальнейшего изучения в рамках III фазы клинического исследования BCD-085-5/ASTERA.

Ограничением нашего исследования было отсутствие данных о влиянии терапии BCD-085 на структурное прогрессирование при АС. В отличие от воспалительного процесса, процесс остеопролиферации при СпА, в развитии которого важную роль также играет ИЛ17А, протекает очень медленно, и для оценки структурного прогрессирования при АС требуется не менее 2 лет. В связи с этим в рамках данного исследования доказать влияние BCD-085 на прогрессирование структурных изменений не представлялось возможным и не планировалось. Оно будет оцениваться в ходе продленного этапа клинического исследования III фазы.

Заключение

По результатам проведенных исследований можно заключить, что новый иИЛ17А обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности при лечении пациентов с АС. Благодаря улучшенным характеристикам молекулы препарат надежно нейтрализует патологические эффекты ИЛ17А, лежащие в основе развития АС, и открывает новые перспективы для лечения этого заболевания.

Наилучший эффект при оптимальной переносимости продемонстрирован для дозы 120 мг. Изучение эффективности препарата у пациентов с АС продолжается в рамках клинического исследования III фазы, в котором изучается доза 120 мг, которая вводится 1 раз в 2 нед.

Прозрачность исследования

Спонсор исследования — ЗАО «БИОКАД». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-8 [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):84-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208

3. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015 Jul 9;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7
5. Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):863-7. doi: 10.1136/ard.2008.091793
6. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:700-7. doi: 10.1038/nrrheum.2011.156
7. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):17362-76.
8. De Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: consensus and controversies. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12913. doi: 10.1111/eci.12913
9. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, et al. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflamm.* 2013;2013:501653. doi: 10.1155/2013/501653
10. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol.* 2014;5:425. doi: 10.3389/fimmu.2014.00425
11. Gravalles EM, Schett G. Effects of the IL-23–IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:631-40. doi: 10.1038/s41584-018-0091-8
12. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov 21;13(12):731-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188
13. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
14. Lee J-W, Kang J-H, Yim Y-R, et al. Predictors of switching anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ankylosing spondylitis. Rosenbaum JT, ed. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131864. doi: 10.1371/journal.pone.0131864
15. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:997-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1396
16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
17. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
18. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology.* 2011 Sep;134(1):8-16. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03465.x
19. Baraliakos X, Braun J, Deodhar AA, et al. Long-term evaluation of secukinumab in ankylosing spondylitis: 5 year efficacy and safety results from a phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-evaluation-of-secukinumab-in-ankylosing-spondylitis-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/>. Accessed November 8, 2018.
20. Martinis F, Caimmi C, Carletto A, et al. AB0833 Real-world efficacy and safety of secukinumab: data from verona's cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1534-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1799
21. Arbabi-Ghahroudi M. Camelid single-domain antibodies: Historical perspective and future outlook. *Front Immunol.* 2017;8:1589. doi: 10.3389/fimmu.2017.01589

Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии

Эрдес Ш., Смирнов А.В.

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

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

Контакты:
Шандор Эрдеc;
erdes@irramn.ru

Contact:
Shandor Erdes;
erdes@irramn.ru

Поступила 16.05.19



Эрдес Ш. –
ведущий научный сотрудник
лаборатории спондилоартритов
и псориатического артрита
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор, докт. мед. наук



Смирнов А.В. –
ведущий научный сотрудник
лаборатории инструментальной
диагностики
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. История использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в медицине, в том числе в ревматологии.
2. Рекомендации по методике проведения МРТ крестцово-подвздошных суставов и позвоночника при подозрении на наличие аксиального спондилоартрита.
3. Определение минимально необходимого объема МРТ-исследования для диагностики анкилозирующего спондилита.
4. Особенности выявления МРТ-признаков активного и хронического воспаления при анкилозирующем спондилите.
5. Оценка динамики изменений МРТ-симптомов заболевания.

В статье описана технология диагностики воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах при помощи магнитно-резонансной томографии при подозрении на наличие у пациента аксиального спондилоартрита или в процессе динамического наблюдения.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; аксиальный спондилоартрит; воспалительные изменения аксиального скелета; поствоспалительные изменения.

Для ссылки: Эрдеc Ш, Смирнов А.В. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):678-684.

DIAGNOSTIC TECHNOLOGY FOR INFLAMMATORY CHANGES IN THE SKELETON WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACCORDING TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING Erdes Sh., Smirnov A.V.

The paper describes diagnostic technology for inflammatory changes in the spine and sacroiliac joints using magnetic resonance imaging if axial spondyloarthritis is present or during a follow-up.

Keywords: magnetic resonance imaging; axial spondyloarthritis; inflammatory changes in the axial skeleton; postinflammatory changes.

For reference: Erdes Sh, Smirnov AV. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):678-684 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-678-684

В 2003 г. за открытия, касающиеся магнитно-резонансного исследования, Р.С. Lauterbur (П.С. Лотербур) и Р. Mansfield (П. Мэнсфилд) (рис. 1) получили Нобелевскую премию, хотя датой создания магнитно-резонансной томографии (МРТ) принято считать 1973 год, когда П. Лотербургом была опубликована в журнале *Nature* статья «Создание изображения с помощью индуцированного локального взаимодействия; примеры на основе магнитного резонанса» [1]. Однако следует отметить, что в разработку метода МРТ первоочередной вклад внес все же другой ученый — американец армянского происхождения Р. Дамадьян, который практически первым исследовал принципы МРТ; он является держателем патента на МРТ и создателем первого коммерческого МРТ-сканера (рис. 2). В 1971 г. Р. Дамадьян опубликовал свою идею под названием «Обнаружение опухоли с помощью ядерного магнитного резонанса».

Теоретическое обоснование метода магнитно-резонансной томографии

Явление ядерного магнитного резонанса (ЯМР) используемое в методе МРТ, известно уже с 1938 г. Оно заключается в том, что ядра атомов в сильном магнитном поле вращаются с частотой, которая зависит от напряженности магнитного поля. Их энергия может быть увеличена, если они поглощают радиоволны с той же частотой (резонанс). Когда атомные ядра возвращаются к своему предыдущему энергетическому уровню, излучаются радиоволны. В течение последующих десятилетий магнитный резонанс использовался в основном для исследований химического строения веществ. В начале 1970-х годов вышеуказанные нобелевские лауреаты открыли возможность создания двухмерного изображения путем введения градиентов в магнитном поле. Анализ характеристик излучаемых протонами радиоволн позволил определить их происхождение. Это дало возможность создать двухмерные изображения структур, которые нельзя было визуализировать другими методами. А затем было показано, что получаемые сигналы могут быть математически проанализированы.

Когда пациент находится в магнитном поле, магнитные моменты атомов водорода в его тканях выстраиваются вдоль магнитного поля. В результате действия радиочастотного импульса магнитные моменты атомов водорода меняют свое направление



Рис. 1. Нобелевские лауреаты Р.С. Лотербур и Р. Мэнсфилд



Рис. 2. Первый МРТ-аппарат Р. Дамадьяна во время испытания

(отклоняются от первоначального направления «по полю» на некоторый угол), при выключении радиочастотного импульса происходит восстановление первоначального направления «по полю». Этот процесс восстановления называется релаксацией. Время релаксации, или, другими словами, быстрота восстановления направления магнитных моментов атомов водорода к первоначальному направлению «по полю», изменяется от одного типа ткани к другому. Это различие используется в МРТ, чтобы отличить нормальные и патологические ткани. Каждая ткань характеризуется двумя временами релаксации, которые соответственно дают разные изображения после компьютерной обработки: T1 — время продольной релаксации и T2 — время поперечной релаксации.

При патологических процессах, как правило, увеличивается содержание воды в тканях, что приводит к снижению интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях и увеличению интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях.

Вследствие того что МРТ позволяет визуализировать разные ткани, а порой и патофизиологические состояния, этот метод приобретает все большее значение в медицине.

В настоящее время МРТ занимает одно из ведущих мест в инструментальном обследовании больных с аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Она используется для диагностики и для мониторинга активности/эффективности терапии.

Для оценки внутрикостных, внутрисуставных (фиброзно-хрящевых) и периартикулярных (мягкотканых) изменений суставов и позвоночника при проведении МРТ следует использовать следующие основные магнитно-резонансные (МР) взвешенные режимы (табл. 1):

- SE T1,
- FSE T2 без подавления ЖТ,

Таблица 1 Характеристика режимов МРТ, используемых для визуализации воспалительных изменений КПС и позвоночника по [2], с дополнениями

Режимы МРТ	Интенсивность МР-сигнала			
	спинномозговая жидкость	межпозвоночный диск	ЖТ	ОКМ
SE T1 без подавления ЖТ	Низкая	Низкая	Высокая	Низкая
SE T1 FatSat с подавлением ЖТ и контрастированием	Низкая	Низкая	Низкая	Высокая
FSE T2 без подавления ЖТ	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая
T2 FatSat/T2 STIR с подавлением ЖТ	Высокая	Высокая	Низкая	Высокая

Примечание. КПС — крестцово-подвздошные суставы, ЖТ — жировая ткань, ОКМ — отек костного мозга, SE — spin echo (спин эхо), FatSat — Fat saturation (подавление жира).

- T2 FatSat STIR с подавлением интенсивности МР-сигнала от ЖТ костного мозга,
- SE T1 FatSat post gadolinium с подавлением интенсивности МР-сигнала от ЖТ костного мозга и контрастным усилением гадолинием.

Выделяют три основных вида изменений в костной ткани, отражающих последовательные стадии течения воспаления при анкилозирующем спондилите (АС) [2–5]:

- 1) активные воспалительные изменения — остеоит, синовит, энтезит;
- 2) поствоспалительные изменения — жировая дистрофия (ЖД) костного мозга, эрозии, анкилозы;
- 3) остеосклеротические изменения.

Активное воспаление проявляется утолщением синовиальной оболочки с увеличением количества свободной жидкости в полости суставов (синовитом) и/или ОКМ (остеоитом) субхондральных отделов костей. Обычно синовит и остеоит предшествуют структурным изменениям суставов, которые формируются под влиянием хронического воспаления. Стандартное рентгенологическое и компьютерно-томографическое исследование позволяют выявлять только структурные изменения, характерные для хронического воспаления. Уникальность МРТ позволяет обнаружить признаки активного воспаления на до-рентгенологической стадии заболевания, т. е. до появления рентгенологических симптомов сакроилиита и до формирования синдесмофитов в позвоночнике. Взаимосвязь активного воспаления и развития рентгенологических изменений суставов была доказана многими исследованиями [5–9].

Для диагностики АС следует оценивать наличие ОКМ в области КПС, для мониторинга активности и эффективности терапии — активные воспалительные изменения в любом отделе костно-суставного аппарата и динамику их изменений, а прогрессирование болезни прослеживают по динамике хронических воспалительных изменений.

Однако следует учесть, что на МР-томограммах могут выявляться и другие характерные для АС изменения, которые следует учитывать при клиническом наблюдении за пациентом и в спорных случаях диагностики.

Задачи, на решение которых направлена технология:

1. Описание методики МРТ-обследования пациентов с подозрением на АС.
2. Определение минимально необходимого объема МРТ-исследования для диагностики АС.
3. Выявление МРТ-признаков активного и хронического воспаления при АС.
4. Оценка динамики изменений МРТ-симптомов заболевания.

Методика МРТ-обследования пациентов

с подозрением на анкилозирующий спондилит

МРТ-протокол включает следующие режимы исследования:

- Для правильной ориентации срезов проводится предварительная томография исследуемого отдела скелета (локолайзер) в трех проекциях (аксиальная, корональная и сагиттальная), с получением T1-взвешенных изображений низкого разрешения.
- Полукокорональная (косая) проекция для КПС и сагиттальная проекция для позвоночника.
- Толщина среза не более 3 мм.

МРТ пациентов с подозрением на аксСпА обязательно должна включать исследование КПС, при необходимости — позвоночника, тазобедренных суставов, пораженных суставов других локализаций.

Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений:

- *Режим T1 (полукокорональные срезы).* Планирование полукокорональных косых срезов на сагиттальных срезах локолайзера. Срезы должны полностью покрывать оба КПС. Направление срезов должно идти справа налево.
- *Режим T2 STIR (полукокорональные срезы).* Планирование полукокорональных косых срезов на сагиттальных срезах локолайзера. Срезы должны полностью покрывать оба КПС. Направление срезов должно идти справа налево.

Магнитно-резонансная томография позвоночника:

- *Режим T1 (сагиттальные срезы).* Планирование сагиттальных срезов на корональных срезах локолайзера. Следует проверить расположение пациента в сагиттальной плоскости; поле обзора должно быть достаточным, чтобы охватить **шейный и грудной отделы позвоночника** от уровня С₁ до уровня Т₁₂ (при выполнении МРТ соответствующих отделов, обычно составляет 480 мм) и охватывать **поясничный отдел** позвоночника на протяжении от Т₁₂ до уровня S₁ (при выполнении МРТ соответствующих отделов, обычно составляет 350 мм). Срезы должны полностью покрыть область позвоночника от латеральной границы правого поперечного отростка до латеральной границы левого поперечного отростка.
- *Режим T2 STIR (сагиттальные срезы).* Планирование сагиттальных срезов на корональных срезах локолайзера. Следует проверить расположение пациента в сагиттальной плоскости; поле обзора должно быть достаточным, чтобы охватить **шейный и грудной отделы позвоночника** от уровня С₁ до уровня Т₁₂ (при выполнении МРТ соответствующих отделов, обычно составляет 480 мм) и охватывать **поясничный отдел** позвоночника на протяжении от Т₁₂ до уровня S₁ (при выполнении МРТ соответствующих отделов, обычно составляет 350 мм). Срезы должны полностью покрыть область позвоночника от латеральной границы правого поперечного отростка до латеральной границы левого поперечного отростка.
- В табл. 2 и 3 представлены рекомендации по проведению МРТ КПС и позвоночника.

Минимально необходимый объем

МРТ-исследования для диагностики анкилозирующего спондилита

Основным визуализационным признаком АС в настоящее время является сакроилиит, т. е. воспаление КПС. Однако стандартно используемый для этого рентгенографический метод выявляет его уже на поздних стадиях, когда имеются выраженные структурные изменения этих суставов, порой через много лет после начала заболевания. Поэтому еще в 2013 г. [10] нами было предложено использовать в качестве альтернативного метода выявления остеоита в КПС (активный сакроилиит) при помощи МРТ, что позволит значительно сократить сроки

Таблица 2 Рекомендации по МРТ КПС

Показатель	Рекомендация
Тип МР-томографа	1,5 Тесла или 3,0 Тесла
Катушка (Coil)	Обязательно задняя спинальная катушка (Posterior Spine Coil ONLY)
Положение пациента	Стандартное, лежа на спине, коленные суставы согнуты (специальный валик), позвоночный столб выпрямлен
Рекомендуемые последовательности для предварительного просмотра	1. Предварительное изображение (Scout) в трех плоскостях; Scout в поперечной плоскости должен включать тазобедренные суставы 2. Правильный Sagittal Scout: – центрация на тело S ₁ позвонка, – угол 1 производится из поперечного Scout перпендикулярно линии, проведенной между тазобедренными суставами, – угол 2 производится из коронального Scout вдоль оси крестца
Последовательности при проведении исследования	SE T1 «semi-coronal» – полукорональная проекция, TSE или FSE (быстрое спинное эхо), без подавления МР-сигнала от ЖТ STIR T2 «semi-coronal» – полукорональная проекция
Количество срезов	15
FOV (field of view) – область сканирования	300 мм
Толщина срезов	4 мм
Slice spacing	10% gap
Контрастирование	Нет
Направление фазового кодирования	Правое/левое или переднее/заднее
Передискретизация	100%
Пространственное подавление сигнала от ЖТ	Полное равномерное подавление МР-сигнала области сканирования
SE T1-взвешенное изображение	
TR (время повторения)	Около 425 мс
TE (время эха)	13 мс (более длительное при 3,0 Тесла)
Матрица	512 × 256
STIR T2	
TR (время повторения)	3700 мс
TE (время эха)	Короткое (более длительное при 3,0 Тесла)
TI (время инверсии)	150 мс (1,5 Тесла) и 190 мс (3,0 Тесла)
Матрица	384 × 256
Пространственное подавление сигнала от ЖТ (Spatial Fat Saturation)	Полное равномерное подавление МР-сигнала области сканирования

диагностики заболевания. В последнее время уже доказана роль МРТ в ранней диагностике аксСпА, данный метод позволяет за 3–7 лет до обнаружения достоверных рентгенологических изменений в КПС выявить ранние признаки воспаления, причем не только острое, но и хроническое воспаление.

Наш опыт и имеющиеся данные литературы показывают, что при наличии рентгенологически выявляемого определенного сакроилиита МРТ-исследование не предоставляет значимой информации для диагностики АС.

Рекомендовано: МРТ КПС в диагностических целях следует проводить после обзорного снимка таза, если на

Таблица 3 Рекомендации по МРТ позвоночника

Показатель	Рекомендация
Тип МР-томографа	1,5 Тесла или 3,0 Тесла
Катушка (Coil)	Задняя спинальная катушка (Posterior Spine Coil)
Положение пациента	Стандартное, лежа на спине, коленные суставы согнуты (специальный валик), позвоночный столб выпрямлен
Последовательность	Scout в трех плоскостях 2D Sagittal T1, TSE or FSE (быстрое спинное эхо), без подавления МР-сигнала от ЖТ 2D Sagittal STIR
Локализация и объем сканирования	Возможно обследование двух отделов позвоночного столба: – шейного и верхнегрудного (C _{II} –Th _X), – нижнегрудного и поясничного (Th _{VIII} –S _I) или трех отделов (шейного, грудного и поясничного) для высоких пациентов
Толщина срезов	3 мм для шейного и верхнегрудного отделов, 4 мм для нижнегрудного и поясничного отделов
FOV (field of view) – область сканирования	380 мм (или оптимальная)
Контрастирование	Нет
Направление фазового кодирования	Голова / нижняя конечность
SE T1-взвешенное изображение	
TR (время повторения)	400–500 мс (или оптимальное)
TE (время эха)	21 мс (или оптимальное)
Получение среза (Slice acquisition)	Чередование срезов (Interleaved)
NEX (число, показывающее, сколько раз собираются данные; с увеличением NEX повышается отношение сигнал/шум)	≥2
Матрица (FE x PE)	512 × 256
Echo Train Length (длина пакета эхосигналов) – количество повторяющихся эхосигналов в последовательности FSE	3–4
Pixel bandwidth (Hz/pixel)	130 (или оптимальное)
STIR T2	
TR (время повторения)	4500 мс (или оптимальное)
TE (время эха)	29 мс (или оптимальное) 37 мс для 3,0 Тесла
TI (время инверсии)	150 мс (1,5 Тесла) и 190 мс (3,0 Тесла)
NEX (число, показывающее, сколько раз собираются данные; с увеличением NEX повышается отношение сигнал/шум)	1–2
Матрица	512 × 256
Echo Train Length (длина пакета эхосигналов) – количество повторяющихся эхосигналов в последовательности FSE	>10
Pixel bandwidth (Hz/pixel)	250 (или оптимальное)
Пространственное подавление сигнала от ЖТ (Spatial Fat Saturation)	Полное равномерное подавление МР-сигнала области сканирования

рентгенограмме выявляется сакроилиит 0-й или 1-й стадии по Келлгрену у пациентов с подозрительной на АС клинической симптоматикой.

МРТ-признаки активного и хронического воспаления при анкилозирующем спондилите

В настоящее время выделяют три основных вида МРТ-изменений в костной ткани, отражающих последовательность стадийного течения воспаления в костно-суставном аппарате при АС:

- 1) активные воспалительные изменения — остеоит, синовит, энтезит;
- 2) поствоспалительные изменения — ЖД костного мозга, эрозии, анкилозы;
- 3) остеосклеротические изменения.

Активные воспалительные изменения на SE T1-взвешенном изображении выглядят как гипоинтенсивный сигнал (темно-серого или черного цвета), в режимах FSE T2 и T2 FatSat/T2 STIR с подавлением ЖТ — как гиперинтен-

сивный сигнал (белого цвета, см. табл. 1). Соответственно, для диагностики очагов острого воспаления исследование должно проводиться в режиме T2 FatSat/T2 STIR, причем выявленный очаг должен локализоваться как минимум на двух последовательных срезах (с толщиной срезов не более 3–4 мм).

Признаками активного сакроилиита являются очаги воспаления в субхондральных отделах крестца и подвздошных костей в проекции КПС как минимум в двух последовательных срезах (при толщине среза 4 мм) или не менее двух очагов воспаления на одном МР-срезе (рис. 3). Такие изменения являются классификационными критериями аксСпА [11] или признаками ранней стадии АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев [12]. Характерными для аксСпА МРТ-признаками поражения позвоночника являются очаги активного воспаления в передних или в задних отделах тел позвонков, как это показано на рис. 4. Наличие таких очагов воспаления говорит об активности болезни, усиливает уверенность в диагнозе, но в критерии диагностики заболевания не входит.

Среди поствоспалительных изменений для диагностики и динамического наблюдения внимание должно уделяться в первую очередь ЖД, которая хорошо выявляется в режиме SE T1 (рис. 5). Выявление ЖД в КПС говорит о наличии хронического сакроилиита.

Также к поствоспалительным изменениям относятся эрозии и анкилозы, которые можно обнаружить в результате МРТ-исследования. Их обнаружение подтверждает наличие хронического сакроилиита (рис. 6).

Рекомендовано: активные очаги воспаления костной ткани должны выявляться в режимах FSE T2 и T2 FatSat/T2 STIR с подавлением ЖТ, а хронические — в SE T1.

Динамика изменений

МРТ-симптомов заболевания

Наличие на МРТ активных и хронических очагов воспаления в КПС, как было нами показано, является предиктором прогрессирования у пациентов с аксСпА: у больных с быстрым прогрессированием рентгенологического сакроилиита чаще встречаются активные очаги воспаления, чем у пациентов с низкой скоростью прогрессирования, а переход из нерентгенологического аксСпА в АС обычно связан с хроническими воспалительными изменениями в КПС [13]. Наличие комбинированных очагов воспаления в углах тел позвонков (в одном углу тела позвонка одновременно обнаруживаются и хронический,

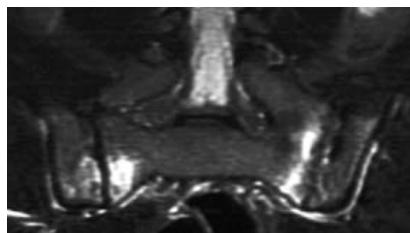


Рис. 3. МР-томограмма КРС в полукоорональной проекции (режим STIR-T2). Двусторонний активный сакроилиит. ОКМ в виде участков высокоинтенсивного МР-сигнала в субхондральных отделах крестца с двух сторон и в правой подвздошной кости

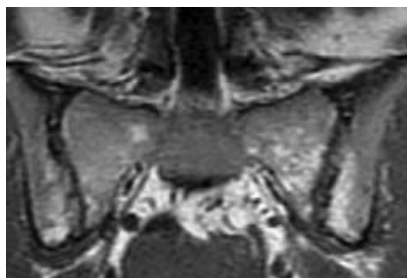


Рис. 5. МР-томограмма КРС в полукоорональной проекции в режим SE T1. Двусторонний хронический сакроилиит. Незначительный субхондральный остеосклероз в виде линейных участков низкоинтенсивного МР-сигнала в верхних отделах КРС. ЖД костного мозга (множественные участки повышения интенсивности МР-сигнала в крестце и в телах подвздошных костей). Множественные эрозии суставных поверхностей



Рис. 4. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). Передний активный спондилит. В передних углах тел ThIV, ThV и LII позвонков определяется локальный ОКМ в виде участков высокоинтенсивного МР-сигнала. Распространенный ОКМ в передних отделах тел ThVII и ThVIII позвонков

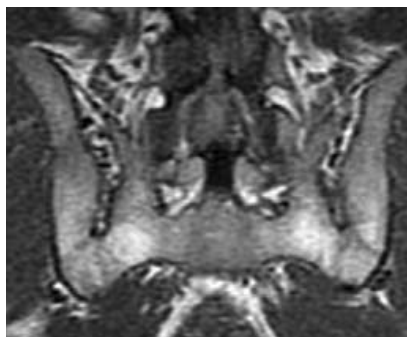


Рис. 6. МР-томограмма КРС в полукоорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний хронический сакроилиит. Полный костный анкилоз в задних отделах обоих КРС (слияние крестца и подвздошных костей в единый костный массив)

и острый очаги воспаления) указывает на большую вероятность скорого развития в данном регионе синдесмофита [14].

Рекомендовано: учитывая, что очаги активного воспаления выступают как одно из проявлений воспалительной активности заболевания, МРТ следует проводить на фоне подбора терапии не реже 1 раза в 3–6 мес с использованием режима T2 FatSat/T2 STIR с подавлением ЖТ до достижения полной ремиссии. МРТ в режиме SE T1 носит вспомогательный характер: для дифференцировки очагов активного воспаления и для мониторинга нарастания поствоспалительных изменений в КПС и позвоночнике.

Таким образом, технология диагностики воспалительных изменений скелета при АС по данным МРТ включает в себя следующие положения:

1. Правильная техника проведения МРТ-исследования по представленной методике позволяет выявлять воспалительные и поствоспалительные изменения костной ткани.
2. МРТ КПС в диагностических целях следует проводить после обзорного снимка таза, если на рентгенограмме выявляется сакроилиит 0-й или 1-й стадии по Келлгрэну у пациентов с подозрительной на АС клинической симптоматикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973;242:190-1. doi: 10.1038/242190a0
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl. II:ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
3. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Румянцева ОА, Бунчук НВ. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов у больных серонегативными спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):7-14 [Bochkova AG, Levshakova AV, Rumyantseva OA, Bunchuk NV. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joints in patients with seronegative spondyloarthritides. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-682
4. Левшакова АВ, Бочкова АГ, Бунчук НВ. Структурные изменения позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. Медицинский вестник МВД. 2011;(2):32-5 [Levshakova AV, Bochkova AG, Bunchuk NV. Structural changes in the spine in patients with ankylosing spondylitis. *Meditsinskiy Vestnik MVD*. 2011;(2):32-5 (In Russ.)].
5. Baraliakos X, Landewer R, Hermann K-G, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:730-4. doi: 10.1136/ard.2004.029298
6. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26:1953-8.
7. Hermann K, Braun J, Fischer T, et al. Magnetic resonance tomography of sacroiliitis: anatomy, histological pathology, MR-morphology and grading. *Radiology*. 2004;44(3):217-28. doi: 10.1007/s00117-003-0992-6
8. Maksymowych W, Chiowchanwisawakit T, Clare O, et al. Inflammatory Lesions of the Spine on Magnetic Resonance Imaging Predict the Development of New Syndesmophytes in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93-102. doi: 10.1002/art.24132
9. Danishta R, Arumugam M, Winston J. Classification terminology and definitions in reporting of MRI in axial spondyloarthritis. *J Belg Soc Radiol*. 2017;101(52):11. doi: 10.5334/jbr-btr.1393
10. Эрдеc ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
11. 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
12. Эрдеc ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-7 [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245
13. Румянцева ДГ, Эрдеc Ш, Смирнов АВ. Воспалительные и поствоспалительные очаги в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):28-32 [Rumyantseva DG, Erdes Sh, Smirnov AV. Inflammatory and post-inflammatory lesions in the sacroiliac joints and lumbar spine according to magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):28-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-28-32
14. Maksymowych WP. MRI and X-ray in axial spondyloarthritis: the relationship between inflammatory and structural changes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:207. doi: 10.1186/ar3786

Прозрачность исследования

Работа выполнена по государственному заданию № 514-2017-0046. 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.

Вопросы для самоконтроля

1. В каких магнитно-резонансных взвешенных режимах хорошо визуализируется (сигнал высокоинтенсивный) жировая ткань?
 - А. SE T1
 - Б. FSE T2 без подавления жировой ткани
 - В. T2 FatSat STIR с подавлением интенсивности МР-сигнала от жировой ткани костного мозга
2. Какой режим МРТ наиболее пригоден для выявления активного воспаления?
 - А. SE T1
 - Б. FSE T2 без подавления интенсивности МР-сигнала от жировой ткани
 - В. T2 FatSat STIR с подавлением интенсивности МР-сигнала от жировой ткани костного мозга
3. Является ли синовит, выявляемый при МРТ КПС, доказательством наличия активного сакроилиита?
 - А. Нет
 - Б. Да
 - В. Если сочетается с энтезитом
4. Оптимальная проекция для МРТ КПС:
 - А. Корональная
 - Б. Полукорональная
 - В. Сагиттальная
5. Анкилозы, выявляемые при МРТ КПС, относятся к:
 - А. Активным воспалительным изменениям
 - Б. Поствоспалительным изменениям
 - В. Остеосклеротическим изменениям
6. Характерными для АС МР-признаками поражения позвоночника являются:
 - А. Очаги активного воспаления в передних или в задних отделах тел позвонков
 - Б. Эрозирование замыкательных пластин тел позвонков
 - В. Синдром Андерсона

Ответы — на с. 712

Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний

Сорока Н.Ф.¹, Потапнев М.П.^{1,2}, Мартусевич Н.А.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь; ²ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь
¹220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83;
²220053, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 160

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;
²Republican Research and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus
¹83, Dzerzhinsky Pr., Minsk, Republic of Belarus 220116; ²160, Dolginovsky Road, Minsk, Republic of Belarus 220053

Контакты:
Николай Федорович Сорока;
soroka1949@mail.ru

Contact:
Nikolay Soroka;
soroka1949@mail.ru

Поступила 18.04.19



Сорока Н.Ф. – заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор, докт. мед. наук



Потапнев М.П. – заведующий отделом клеточных биотехнологий ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», главный научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор, докт. мед. наук



Мартусевич Н.А. – доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», канд. мед. наук

Ревматические заболевания обусловлены хроническими аутоиммунными процессами, требующими длительной терапии, что приводит к формированию устойчивости к применяемым лекарственным средствам. Поиск новых подходов к их лечению за последние годы обогатился применением методов клеточной терапии. Они рассмотрены в данном обзоре литературы и включают трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стволовых (стромальных) клеток, индукцию или введение Т-регуляторных клеток, толерогенных дендритных клеток. Обсуждаются методы получения, вопросы безопасности и клинического применения клеточных продуктов у пациентов с системной красной волчанкой, системной склеродермией, ревматоидным артритом, другими ревматическими заболеваниями, осложнениями лечения. На основании проведенного анализа дана сравнительная характеристика различных типов толерогенной клеточной терапии ревматических заболеваний, указаны их преимущества, недостатки, особенности клинического применения.

Ключевые слова: ревматические заболевания; клеточный продукт; толерогенная клеточная терапия.

Для ссылки: Сорока НФ, Потапнев МП, Мартусевич НА. Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):685-692.

CELL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Soroka N.F.¹, Potapnev M.P.^{1,2}, Martusevich N.A.¹

Rheumatic diseases are caused by chronic autoimmune processes that require long-term therapy, which leads to the formation of resistance to the drugs used. The search for new approaches to their treatment in recent years has been enriched with the use of cell therapy methods. They are considered in this review of the literature and include the transplantation of hematopoietic stem cells, mesenchymal stem (stromal) cells, the induction or administration of T-regulatory cells, tolerogenic dendritic cells. The paper discusses methods of obtaining cell products, their safety and clinical use in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases, and treatment complications. Based on the analysis, the authors give the comparative characteristics of various types of tolerogenic cell therapy for rheumatic diseases and point out their advantages, disadvantages, and the specific features of clinical application.

Keywords: rheumatic diseases; cell product; tolerogenic cell therapy.

For reference: Soroka NF, Potapnev MP, Martusevich NA. Cell technologies in the treatment of rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):685-692 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-685-692

Среди аутоиммунных болезней, поражающих 5–8% населения мира, ревматические заболевания (РЗ) занимают ведущее место и характеризуются локальным или системным поражением соединительной ткани. Основными среди них являются ревматоидный артрит (РА), поражающий до 1% населения развитых стран [1], спондилоартриты, ювенильные артриты, системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дерматомиозит, системные васкулиты и др. [2].

Общепринятая тактика лечения РЗ предполагает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков. На протяжении последних 50 лет в лечении широко применяются глюкокортикоиды, особенно при системных проявлениях заболеваний. Для коррекции нарушенного иммунного баланса используют также лечебный плазмаферез, препараты нормального иммуноглобулина человека для внутривенного введения. В конце 90-х годов прошлого века для лечения РЗ начали использовать моноклональные антитела (мАТ), действие которых направлено против иммунологических мишеней (цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии). В последние годы мАТ получают все более широкое применение в лечении РЗ [3]. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, у значительной части больных они не позволяли добиться желаемого результата и 50% с РА пациентов прерывали лечение из-за неэффективности или нежелательных реакций (НР) [4]. Первичная неэффективность, НР, возникновение устойчивости при длительном применении фармакологических препаратов требуют разработки новых подходов к терапии РЗ. В последние десятилетия возрастает интерес к клеточной терапии хронических заболеваний, в том числе РЗ. Клеточная терапия аутоиммунных заболеваний базируется на коррекции нарушений иммунной природы, накапливающихся в организме больного. Ожидается, что за счет толерогенной клеточной терапии может быть достигнута стойкая ремиссия, не зависящая от приема лекарственных средств [5].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Первым из таких подходов стало проведение, начиная с 1995 г., трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая показана пациентам с тяжелыми формами РЗ, резистентными к другим видам терапии. В 1997 г. была создана Рабочая группа по аутоиммунным болезням (ADWP) при Европейской группе по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), концентрирующая усилия по развитию этого направления [6]. Отработка технологий кондиционирования и проведения аутологичной ТГСК позволила в 2000-х годах получать стабильный клинический эффект у пациентов с РА [7, 8], СКВ [9, 10], ССД [11–13]. Основная гипотеза лечебного действия аутологичной ТГСК состоит в том, что развивающиеся при этом лимфопения и иммуносупрессия восстанавливают баланс иммунокомпетентных клеток и деятельность Т-регуляторных клеток (T_{reg}), осуществляющих надзорную функцию при аутоиммунных заболеваниях [14, 15]. ТГСК также обеспечивает удаление аутореактивных Т-клеток памяти и регенерацию нормально функционирующей иммунной системы с преобладанием «наивных» клеток без признаков аутореактивности, т. е. обеспечивает «перезапуск» иммунной сис-

темы с хронического аутореактивного статуса на нормальный аутоотолерантный статус. При этом происходят восстановление популяции «наивных» В-клеток, реактивация тимус-зависимого лимфопоеза, восстановление поликлонального репертуара Т-клеточных рецепторов и пула Foxp3+ T_{reg} [6].

Клинические исследования показали возможность использования как аутологичных, так и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), обычно CD34+ клеток с удаленными Т-лимфоцитами [16]. Наиболее часто используют ГСК, мобилизованные в периферическую кровь с помощью циклофосфида (ЦФ) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). При ССД показаниями для ТГСК являются диффузная форма болезни с вовлечением сердца, легких, почек; тяжелое течение; рефрактерность к стандартной медикаментозной терапии; плохой прогноз. Ранние исследования с участием 10 пациентов с ССД показали, что после проведения аутологичной ТГСК наблюдалось не только клиническое улучшение по шкале Rodhan (mRSS), но и 90% выживание, а также отсутствие обострения заболевания в 70% случаев при наблюдении в среднем в течение 25,5 мес [17]. Последующее совершенствование технологии ТГСК при аутоиммунных болезнях позволило снизить летальность, связанную с трансплантацией, улучшить (через 12 мес) более чем на 25% значение mRSS (при исходном среднем значении mRSS >14) и добиться более чем 10% улучшения качества жизни при отсутствии клинического эффекта в контрольной группе пациентов, получавших ЦФ [18]. Последующие рандомизированные исследования были проведены в 2015 г. с участием 79 пациентов с ССД, получавших аутологичную ТГСК после высокодозной терапии ЦФ и антилимфоцитарным глобулином (АТГ) [12]. Полученные результаты показали значительно более длительную «выживаемость» при медиане наблюдения 5,8 года. У этих пациентов отмечено улучшение качества жизни, mRSS, функции легких по сравнению с пациентами группы контроля, получавшими ЦФ. После применения аутологичной ТГСК у 79 пациентов было 19 летальных исходов и три случая необратимой мультиорганной недостаточности, в то время как в группе контроля, в которую вошли 77 пациентов, не получавших ТГСК, наблюдались 23 летальных исхода и 8 случаев необратимой мультиорганной недостаточности.

При СКВ применение аутологичной ТГСК ($2 \cdot 10^6$ CD34+ клеток на 1 кг массы тела) было успешным (92% общей выживаемости через год, 71% — через 3 года, 62% — через 4–5 лет) после использования немиелоаблативного режима кондиционирования, включавшего ЦФ (200 мг/кг массы тела), кроличий АТГ (тимоглобулин; 5,5 мг/кг массы тела) и ритуксимаб (мАТ к CD20 по 1000 мг) [19]. Применение другого немиелоаблативного режима, включавшего ЦФ (200 мг/кг массы тела) и алемтузумаб (мАТ к CD52 в дозе 60 мг) при проведении аутологичной ТГСК у 4 пациентов не привело к ремиссии заболевания. Предполагается, что эффективный немиелоаблативный режим кондиционирования обеспечивает более полную деплецию аутореактивных Т- и В-лимфоцитов [20]. Аутологичная ТГСК рассматривается как перспективная терапия рефрактерных аутоиммунных заболеваний, в том числе диффузной ССД с поражением кожи и других органов, при которой она является единственным

эффективным средством. В то же время сохранение в периферической крови пациентов аутоантител, повышенного содержания цитокинов и белков воспаления после проведения аутологичной ТГСК позволяет предположить, что она оказывает не только иммуностропное действие [21].

К.М. Sullivan и соавт. [13] сравнили результаты лечения пациентов с ССД, 36 из которых получали миелоаблативную аутологичную ТГСК, а 39 — терапию ЦФ. При сроке наблюдения 72 мес бессобытийная выживаемость составила в группе ТГСК 74%, в группе ЦФ — 47%, общая выживаемость — 86 и 51%, смертность, связанная с лечением, — 6 и 0% соответственно. Смертность, связанная с лечением, и необходимость применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в посттрансплантационном периоде была ниже, чем в ранее проводимых исследованиях немиелоаблативного режима ТГСК. На основе опыта разных групп исследователей разработаны Европейские рекомендации для проведения аутологичной ТГСК у пациентов с ССД, позволяющие обеспечить устойчивый клинический эффект в течение как минимум 2 лет и значительно снизить смертность после проведения трансплантации, связанной с патологией сердца и легких [22]. Ожидается, что доминирующая в настоящее время аутологичная ТГСК в лечении аутоиммунных болезней со временем будет замещаться аллогенной ТГСК [6].

Мезенхимальные стволовые (стромальные) клетки

Другой подход к толерогенной клеточной терапии РЗ — использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которое за последние 10–15 лет получило широкое распространение [5]. Клинические испытания с участием пациентов с аутоиммунными заболеваниями составляют около одной трети всех протоколов, использующих МСК [23]. МСК обычно применялись для системной или местной терапии не угрожающих жизни состояний. Экспериментальные и клинические исследования показали, что при РЗ МСК оказывали длительное противовоспалительное, иммуносупрессивное, антифибротическое действие [23]. В то же время было установлено, что МСК, полученные от пациентов с ССД [23] или СКВ [24], имели несколько измененный фенотип и сниженные пролиферативный и дифференцировочный потенциал, способность продуцировать цитокины. Это обосновывает использование аллогенных МСК, практически не вызывающих реакций несовместимости по антигенам гистосовместимости и, с учетом их короткого цикла жизни *in vivo* после пересадки (1 нед), не вызывающих образования антител и Т-клеток-киллеров. Применение МСК, в отличие от ТКГС, не требует строгой гистосовместимости клеток донора и реципиента.

Проведенные клинические исследования показали, что по своей эффективности применение аллогенных МСК сравнимо с аутологичной ТГСК и обеспечивает 5-летнюю выживаемость примерно 80% пациентов с СКВ. МСК для исследования получали из костного мозга родственников, или (особенно для повторных введений) применяли аллогенные МСК пуповины в дозе $1 \cdot 10^6$ /кг массы тела дважды с интервалом в неделю [25]. При этом 92,4% пациентов достигли ремиссии, включая 32,5% пациентов с полной ремиссией в течение 1 года.

Полная ремиссия через 5 лет после применения МСК сохранялась у 27% пациентов с СКВ, в то время как после аллогенной ТГСК — у 21%. Лечение осложнений СКВ также проводилось с использованием МСК. Так, 81 пациент с рефрактерным волчаночным нефритом был включен в одно из описанных клинических испытаний [26]. МСК (аллогенные — из костного мозга родственников или аллогенные МСК пуповины) в дозе $1 \cdot 10^6$ /кг массы тела вводили однократно внутривенно. Через 1 год 95% больных (77/81) были живы, причем 60,5% пациентов (49/81) имели стойкую клиническую ремиссию функции почек. Среднее значение индекса активности SLEDAI снизилось с $13,11 \pm 4,2$ до $5,48 \pm 2,77$ балла. Показатель активности нефрита по шкале BILAG уменьшился с $4,48 \pm 2,60$ до $1,09 \pm 0,83$ балла. Не было осложнений и НР после введения аллогенных МСК. Через год после введения МСК обострение нефрита отмечалось только у 22,4% пациентов (11/49).

ССД является тяжелым РЗ, при котором внедрение клеточных технологий лечения обоснованно в первую очередь. Это связано с тяжестью заболевания и высокой смертностью; 5- и 10-летняя выживаемость составляет соответственно 68 и 50% [27]. При этом основные причины смерти — пневмосклероз, артериальная гипертензия легочного генеза, сердечные и почечные осложнения. ССД характеризуется триадой, включающей повреждение сосудов, хроническое воспаление и фиброз. Развивающиеся иммунные реакции сопровождаются продукцией аутоантител и Th2-типом иммунного реагирования. Вместе с локальным накоплением М2-макрофагов они формируют состояние хронического воспаления с фиброзированием пораженных тканей. Использование МСК у пациентов с ССД рассматривается как альтернатива ТГСК, способная обеспечить длительный терапевтический эффект. При ССД применение МСК оказывало на пораженные органы и ткани ангиогенное, противовоспалительное и антифибротическое действие как при местном, так и при системном введении [23]. В Европейском союзе применение МСК как инновационного медицинского продукта регламентировано актом 764/2008. Есть мнение, что при ССД антифибротическая активность МСК, выделенных из жировой ткани, выше по сравнению с выделенными из костного мозга [23]. Также эффективны МСК, выделенные из пуповины. Внутривенное введение аллогенных (гаплоидентичных) МСК, полученных из костного мозга донора, у пациента с тяжелой рефрактерной ССД в течение 3 мес обеспечивало заживление дигитальных кожных язв, улучшение кровотока, чрескожной оксигенации и кожного счета mRSS, который снизился с 11 до 25 [28]. В другом клиническом исследовании с участием 5 пациентов (средний возраст — 39 ± 10 лет) внутривенное введение аллогенных МСК привело к заживлению дигитальных кожных язв, уменьшению mRSS и симптоматики миозита, но существенного уменьшения легочных изменений не отмечалось [29]. Локальное введение аутологичных МСК (SVF-фракции) было проведено у 12 пациентов с ССД, имевших более 20 баллов по шкале CHFS (средний возраст — $54,5 \pm 10,3$ года). У них отмечалось поражение пальцев рук. Клетки SVF-фракции ($3,76 \pm 1,85$ млн клеток) абдоминальной жировой ткани, обогащенные МСК, вводили у основания пальцев. Отмечены легкие преходящие НР на забор жировой ткани и введение клеток SVF-фракции. Через 7 дней наблюда-

лось уменьшение спастического состояния пальцев по шкале Рейно с $7,2 \pm 0,9$ до $5,3 \pm 1,7$ балла. Число пациентов с нормальным цветом кожи пальцев увеличилось с 5 до 8, затем до 9 (через 2 мес) и до 10 (через 6 мес). Через 2 и 6 мес подвижность пальцев по шкале CHFS увеличилась на 47,4 и 56% соответственно. Через 6 мес у 9 из 12 пациентов отмечалось улучшение по всем параметрам (CHFS, RCS, VAS, SHAQ) как минимум на 25%. Оценка капиллярного кровотока не выявила достоверного улучшения ($p=0,074$), но были снижены показатели подавления кровотока ($p=0,01$). Через 22–30 мес после однократного введения клеток SVF-фракции у 8 пациентов с поражением пальцев рук сохранялось улучшение состояния соответственно на 62,5; 51,1 и 88,3% по шкалам CHFS, SHAQ, RCS. Сделано заключение, что клетки SVF-фракции улучшают вазомоторный тонус и микроциркуляторную перфузию [30, 31].

P. Roziar и соавт. [32] показано, что МСК вне зависимости от источника получения обладают противовоспалительным, проангиогенным и антифибротическим действием. Использование как аутологичных, так и аллогенных МСК костного мозга или жировой ткани для местного (3,2–8 млн клеток) или внутривенного (около 1 млн клеток на 1 кг массы тела) введения было клинически эффективно и безопасно. Клинически отмечены стабилизация болезни, уменьшение фиброза кожи, увеличение объема открывания рта, улучшение кровоснабжения и цвета кожи, заживление кожных язв, устранение болезненности пальцев при сгибании, увеличение эластичности кожи пальцев (особенно при местном применении МСК), повышение качества жизни пациентов.

M. Ghoriani и соавт. [33] считают, что при РА использование МСК оправданно при рефрактерности заболевания к стандартной терапии. Они представили результаты применения аутологичных МСК, полученных из костного мозга 9 больных РА (женщины в возрасте 35–54 лет). Длительность заболевания составила в среднем $12,87 \pm 4,73$ года. МСК вводили однократно внутривенно из расчета $1 \cdot 10^6$ /кг массы тела. DAS28 снизился через 12 мес в среднем с $5,02 \pm 0,45$ до $4,25 \pm 0,66$. СОЭ уменьшилась с $11,75 \pm 2,76$ до $7,00 \pm 1,19$ мм/ч через 1 мес после введения МСК, но через 12 мес вновь увеличилась до $11,62 \pm 4,65$ мм/ч. Через 6 мес после введения МСК уровень С-реактивного белка и антител к циклическому цитруллинированному пептиду практически не изменился, уровень ревматоидного фактора снизился с $88,13 \pm 19,05$ до $59,58 \pm 21,10$ МЕ/мл. Количество иммуносупрессорных T_{reg} ($CD3+CD25++CD127-FOXP3+$) увеличилось с $4,04 \pm 0,80$ до $8,93 \pm 1,77\%$ через 1 мес, но снизилось до $1,65 \pm 0,48\%$ через 12 мес. Количество провоспалительных Th17-клеток ($CD3+CD8-IL17A+$) снизилось с $6,16 \pm 0,80$ до $4,60 \pm 1,14\%$ через 6 мес и до $4,10 \pm 0,44\%$ через 12 мес. Сделан вывод о том, что клиническое улучшение не сопровождается значительным улучшением иммунологических показателей периферической крови. Авторы не наблюдали НР от введения МСК.

J.M. Alvaco-Gracia и соавт. [34] представили результаты внутривенного введения аллогенных МСК жировой ткани пациентам с рефрактерным РА в дозе 1 млн, 2 млн или 4 млн клеток на 1 кг массы тела. МСК вводили внутривенно трижды с интервалом в 1 нед, пациентов наблюдали в течение 24 нед. 2% улучшение по критериям Американ-

ской коллегии ревматологов (ACR) через 1 мес наблюдались у 20–45% пациентов независимо от вводимой дозы МСК. Этот эффект сохранялся через 3 мес у 15–25% пациентов, получавших МСК, но не у пациентов контрольной группы. При этом использование МСК в 75–100% случаев сопровождалось НР (повышение температуры, инфекционные эпизоды, тошнота и др.). Сделан вывод о хорошей переносимости применения МСК без проявления дозозависимой токсичности.

P. Wang и соавт. [35] оценили безопасность и клиническую эффективность внутривенного введения аллогенных МСК у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) [27]. По 4 инъекции МСК в 0, 7, 17 и 21-й дни получил 31 пациент с рефрактерностью к глюкокортикоидам. У 77,4% пациентов к концу 4-й недели наблюдения был получен клинический ответ по ASAS, который сохранялся в среднем 7,1 нед (при 20-недельном сроке наблюдения). Среднее значение ASDAS-CPB составило: исходно — $3,6 \pm 0,6$, через 4 нед — $2,4 \pm 0,5$, через 20 нед — $3,2 \pm 0,8$. Авторы не наблюдали НР на введение МСК.

Среди клеточных технологий лечения аутоиммунных заболеваний применение МСК (аутологичных, аллогенных) рассматривается как мягкая эффективная терапия с минимальным побочным действием и достаточно продолжительным клиническим эффектом, который, однако, может быть достигнут не у всех пациентов [5].

Т-регуляторные клетки

В арсенале средств, вызывающих периферическую иммунологическую толерантность при аутоиммунных заболеваниях человека, находятся и T_{reg} [36]. Они являются естественными иммуносупрессорными клетками, в норме ограничивающими величину и продолжительность иммунного ответа организма. T_{reg} фенотипически выявляются как $CD3+CD4+CD25++CD127-(FoxP3+)$ лимфоциты. Выделяют до 4–5 субпопуляций T_{reg} в зависимости от источника получения, условий активации, спектра распознаваемых антигенов, продукции цитокинов, интерлейкина 10 (ИЛ10), трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ИЛ35 [37, 38]. С другой стороны, недостаток продукции ИЛ2, являющегося физиологическим Т-клеточным фактором роста, характерен для аутоиммунных реакций и связан с недостатком количества и нарушением функции T_{reg} при СКВ [39, 40].

Недостаток T_{reg} выявлен и при РА [37]. Именно зависимость пролиферации T_{reg} от низких концентраций ИЛ2 использована клиницистами для их индукции *in vivo* у пациентов с целью иммунотерапии. При этом низкие физиологические концентрации ИЛ2 одновременно вызывают стимуляцию антиген-активированных Т-клеток и их активационно-индуцированный апоптоз, подавление дифференцировки $CD4+$ клеток в Th17-провоспалительные клетки, что также благоприятно сказывается на течении аутоиммунных заболеваний [41–43]. Способность низких доз ИЛ2 стимулировать образование и функцию T_{reg} нашла свое клиническое применение не только при СКВ, но и при других аутоиммунных заболеваниях [44]. Схема применения ИЛ2 включала ежедневную инъекцию 1 млн МЕ подкожно в течение 5 дней (период индукции) с последующим введением каждые 2 нед с 15-го по 180-й дни (период поддерживающей терапии). Больные наблюдались в течение 240 дней. На 8-й день после начала терапии отмечалось повышение количества

$T_{\text{рег}}$ с $5,8 \pm 2,3$ до $11,1 \pm 4,6\%$ ($p < 0,0001$), которое сохранялось повышенным и на 15-й день наблюдения. При этом количество Т-эффекторных клеток и активированных Т-клеток не изменялось. Индекс активности SLEDAI у 6 пациентов снижался с 1,0 до 0 к 85-му дню. Это снижение сохранялось до 183-го дня. К 240-му дню наблюдения SLEDAI увеличился до 0,6.

Аналогичная динамика наблюдалась у 10 пациентов с АС. Более стойкий клинический ответ отмечался после 183 дней у 4 пациентов с язвенным колитом и после 85 дней наблюдения у 4 пациентов с псориазом. В другом исследовании препарат ИЛ2 для индукции $T_{\text{рег}}$ вводили 12 пациентам с активной рефрактерной СКВ (SLEDAI $\geq 6,0$) [40]. ИЛ2 (Aldesleukin) вводили подкожно ежедневно 5 дней подряд по 0,75–1,5–3,0 млн МЕ. Проведено 4 курса с перерывами по 9–16 дней. Возникавшие на фоне лечения ИЛ2 НР были слабо выраженными и преходящими. Клинический эффект после окончания 4 курсов терапии отмечался у 10 из 12 пациентов, 8 из них достигли полной ремиссии с исчезновением признаков заболевания (покраснение, артрит, миозит, алопеция). В среднем индекс SLEDAI снизился с 11,35 до 3,77 балла, доза преднизона — с 30 до 10 мг/сут. Наблюдалось 2–3-кратное увеличение содержания $T_{\text{рег}}$, которое по окончании лечения было на 40% выше исходного уровня. Отмечалось также восстановление активности комплемента при сохранении повышенного уровня антител к двуспиральной ДНК в периферической крови.

В другом исследовании, включавшем 40 пациентов с активной рефрактерной СКВ, оценивалась эффективность применения низких доз ИЛ2 [45]. Пациенты в течение 12 нед получали 3 курса терапии с интервалом в 2 нед. Каждый курс включал подкожное введение 1,0 млн МЕ ИЛ2 (Aldesleukin) в течение 2 нед через день. Клинические результаты были оценены у 38 из 40 пациентов, включенных в исследование. НР после введения ИЛ2 были слабыми и преходящими. Препарат обеспечивал снижение активности заболевания с уменьшением индекса SLEDAI на 4 балла и более. Через 2 нед после введения ИЛ2 у 31,6% пациентов был получен клинический ответ, в том числе у 20 из 24 исчезло покраснение кожи, у 13 из 14 — алопеция, у 10 из 11 — артрит, у 3 из 3 — лихорадка. Через 4 нед клинический ответ наблюдали у 71,1%, через 12 нед — у 89,5% пациентов. Через 12 нед у 18 из 19 больных исчезла лейкопения и у 4 из 4 — тромбоцитопения. У 91,9% пациентов доза преднизона была снижена не менее чем на 25%, а у 67,6% больных — на 50% по сравнению с исходной. Через 12 нед (но не ранее) только в группе с хорошим ответом (high responders) снизилось соотношение (Т-эффекторных+Th17-клеток)/ $T_{\text{рег}}$ по сравнению с исходным. Иммунофенотипически $T_{\text{рег}}$ оценивали как CD3+CD4+CD25hiCD127low; Т-эффекторные клетки, отвечающие за продукцию антител, — как CD3+CD4+CXCR5+PD1+CCR7low; Th17-клетки, отвечающие за воспаление, — как CD3+CD4+CXCR5+PD1+CCR7low.

В другом исследовании 50 пациентов с РА, получавших стандартную терапию глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами в течение 6 мес, разделили на три однородные группы [46]. Первая группа ($n=15$) служила контролем. Вторая ($n=26$) — получала подкожно ежедневно ИЛ2 (500 тыс. МЕ) в течение 5 дней. Третья ($n=9$) — ИЛ2 и тоцилизумаб (мАТ к рецепто-

ру ИЛ6, 160 мг в 1-й и 3-й дни). В результате проведенной терапии во второй и третьей группах отмечалось значительное снижение числа болезненных суставов ($p < 0,01$), припухших суставов ($p < 0,05$) и DAS28-СОЭ ($p < 0,01$), по сравнению с первой группой. Не было разницы в динамике клинических проявлений между пациентами второй и третьей групп, которые быстрее достигали ремиссии, чем больные первой группы. Лабораторные показатели, функции печени и почек не различались. У пациентов второй группы отмечалось увеличение числа $T_{\text{рег}}$ и, в меньшей степени, Th17-клеток. У пациентов третьей группы повышалось число $T_{\text{рег}}$, но не Th17-клеток.

Другой подход — это наращивание числа $T_{\text{рег}}$ *in vitro* с последующим введением пациентам. Через 4 нед после внутривенного введения 100 млн таких клеток (CD4+CD127-CD25++) с чистотой более 94% пациенты с СКВ они не определялись в кровотоке, но обладали терапевтическим эффектом. В пораженной коже доля $T_{\text{рег}}$ среди CD4+ Т-клеток через 12 нед возросла с 18 до 30% [47].

Толерогенные дендритные клетки

Еще один возможный, но пока малоизученный для РЗ тип клеточной терапии — это использование аутологичных толерогенных (тол) дендритных клеток (ДК). Известно, что ДК в естественных условиях в зависимости от степени зрелости выступают в качестве стимулятора или ингибитора антигенспецифического иммунного ответа, их отсутствие или дефицит ассоциируются с возрастающей тенденцией развития аутоиммунных реакций. Глюкокортикоиды, противовоспалительные цитокины (ИЛ4, ИЛ10, ТФРβ), ингибиторные молекулы (CTLA4), шистосомальный лизофосфатидилсерин, апоптоз-индуцирующие молекулы (TRAIL), апоптотические клетки / апоптотические тела, синтетические иммуноподавляющие молекулы стимулируют образование и поддерживают незрелые ДК с толерогенными свойствами. Бактериальный липополисахарид, иммунодоминантные антигены, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α — ФНО α , ИЛ1 β , интерферон γ , ИЛ12) индуцируют созревание толДК в зрелые ДК с иммуностимулирующими свойствами в отношении антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов [5, 48].

ТолДК описаны как CD40lowCD80lowCD86low, их введение вызывает повышение уровней $T_{\text{рег}}$ и В-регуляторных клеток в периферической крови. Безопасность клинического применения толДК при РА была исследована в 2011 г. [49]. Полученные из фракции аутологичных моноцитов периферической крови поликлонально-активированные [+ ингибитор ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) + 4 цитруллинированных пептида] толДК (Rheumavax) вводили 18 пациентам с ранним (длительностью <1 года) РА однократно внутривенно в дозе 1 млн или 5 млн клеток. Через 1 мес в периферической крови выявлено увеличение количества $T_{\text{рег}}$ и снижение количества Т-эффекторных клеток. Наилучшие клинические результаты получены через 1 мес после инъекции, когда стабилизация процесса наблюдалась у 44,4% пациентов при использовании низкой ($0,72-1,7 \cdot 10^4$ /кг массы тела) и у 55,6% — при введении высокой ($2,7-6,2 \cdot 10^4$ /кг массы тела) дозы клеточной вакцины Rheumavax. Индекс DAS28 снизился через 1 мес в среднем на 0,84 при исходном значении 2,2–2,4. Через 6 мес стабилизация процесса сохранялась только у части пациентов. НР на введение

Виды терапии клеточной	Преимущества терапии	Недостатки терапии	Источники
ГСК	Стойкий длительный клинический эффект	1. Требуется подбор пары донор–реципиент 2. Сложная процедура кондиционирования пациента и ТГСК 3. Возможна смерть пациентов, связанная с ТГСК 4. Наиболее дорогостоящая терапия	[6, 7, 11, 15, 19–22]
МСК	1. Не требует подбора пары донор–реципиент при введении аллогенных МСК 2. Практически не вызывает НР и осложнений	1. Может быть недостаточно эффективна у части пациентов 2. Недостаточно длительный клинический эффект 3. Требуется повторное введение МСК 4. Невозможность (из-за малой эффективности) использования аутологичных МСК пожилых людей	[23, 24, 26, 27, 30, 32, 34]
T _{рег}	1. Длительный клинический эффект, связанный с патогенетически значимой Т-клеточной популяцией 2. Использование естественной популяции иммунных клеток 3. Системное действие T _{рег}	1. Эффективна не у всех пациентов. 2. Дозовое ограничение T _{рег} при получении <i>in vitro</i> 3. Требуется подбор дозы и режима применения ИЛ2 при индукции T _{рег} у пациента	[38, 40, 46]
ТолДК	1. Использование естественной популяции иммунных клеток 2. Клинический ответ антигенспецифический	1. Клинический эффект непродолжительный и дозозависимый 2. Клинический эффект локальный (при использовании существующих протоколов лечения) 3. Дозовое ограничение толДК при получении <i>in vitro</i> 4. Могут конвертироваться в зрелые активированные ДК <i>in vivo</i> 5. Терапия неэффективна при высокоактивном течении заболевания 6. Возможны реакции и осложнения от клеточной терапии	[48, 49, 51–53]

вакцины встречались в 44–56% и имели уровень 1 по 4-балльной шкале [50].

В другом исследовании толДК получали из моноцитов пациентов с РА путем стимуляции *in vitro* ИЛ4 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) первые 3 дня, затем ИЛ4, ГМ-КСФ и дексаметазоном последующие 3 дня, затем витамином D₃, агонистом Toll-подобного рецептора 4, липополисахаридом *Escherichia coli* или MPLA + на последующие 24 ч добавляли аутоантигены синовиальной жидкости коленного сустава пациента [48]. Полученные толДК характеризовались сниженной экспрессией CD40 и CD83, низкой продукцией или отсутствием продукции ИЛ12, ИЛ23, ФНО α ; высоким уровнем продукции ИЛ10 и ТФР β . Авторы показали стабильность функции полученных таким образом толДК.

Клиническую оценку безопасности и эффективности аутологичных толДК (AUTODECRA) проводили при внутрисуставном введении 1,0; 3,0 или 10,0 млн ДК больным РА [51]. Показано, что в течение первых 5 дней не было отрицательной динамики симптоматики РА, но у одного пациента с высокоактивным рефрактерным РА наблюдалось обострение процесса, не связанное с введением толДК. Всего в течение 91 дня наблюдения выявлено 37 НР, 15 из которых могут быть связаны с использованием ДК. Двое из этих пациентов получали 1,0 млн, а двое — 3,0 млн толДК. К 14-му дню улучшение (снижение интенсивности васкуляризации в суставе) наблюдалось у двух из трех пациентов, получавших 3 млн толДК, и у обоих пациентов, получавших 10,0 млн толДК, но не выявлено после введения 1 млн толДК и у пациентов контрольной группы, не получавших толДК. Признаки синовита к 14-му дню отсутствовали у обоих пациентов, получавших 10,0 млн толДК, а также у одного из трех больных, получавших 1 млн или 3 млн толДК. Синовит сохранился у пациентов контрольной группы, не получавших толДК. Двое пациентов, получавших 10 млн толДК, не требовали внутрисуставного вве-

дения глюкокортикоидов. Не выявлено достоверного клинического улучшения по DAS28 и HAQ, а также показателей иммунологического статуса периферической крови на 14-й день наблюдения и далее.

Сделан вывод о безопасности и клинической эффективности внутрисуставного введения толДК у пациентов с ранним РА. Обсуждаются перспективы применения толДК при РЗ с учетом их антигенспецифичности и возможность конверсии части толДК в зрелые ДК, инициирующие иммуновоспалительный ответ [5, 52, 53].

Таким образом, ревматология за последнее десятилетие получила новое направление развития. Им является толерогенная клеточная терапия. Начавшись с ТГСК при тяжелых фармакорезистентных формах РЗ (СКВ, ССД, РА), она приобретает более мягкие подходы (применение МСК, индукция T_{рег}, толДК). Расширение арсенала биомедицинских клеточных продуктов дает возможность выбора средств терапии для пациентов на разных этапах заболевания. Наиболее привлекательная сторона клеточной терапии — возможность ее использования у фармакорезистентных пациентов. При этом результатом такого лечения может быть не только стойкая ремиссия заболевания, но и снижение дозы применяемых лекарственных средств. В то же время каждый из видов клеточной терапии имеет как свои преимущества, так и недостатки (см. таблицу). Их понимание важно при выборе вида клеточной терапии или ее комбинации с другими видами 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 написании рукописи и одобрили ее. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- 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
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
- Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:549-67. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.004
- Mosanya CH, Isaacs JD. Tolerising cellular therapies: what is the promise for autoimmune disease? *Ann Rheum Dis*. 2019;78:297-310. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214024
- Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, et al. SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European society for blood and marrow transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:173-80. doi: 10.1038/bmt.2014.251
- Verburg RJ, Kruize AA, van den Hoogen FH, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with rheumatoid arthritis: results of an open study to assess feasibility, safety, and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:754-60. doi: 10.1002/1529-0131(200104)44:4<754::AID-ANR131>3.0.CO;2-N
- Moore J, Brooks P, Milliken S, et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2301-9. doi: 10.1002/art.10495
- Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2006;295:527-35. doi: 10.1001/jama.295.5.527
- Traynor AE, Corbridge TC, Eagan AE, et al. Prevalence and reversibility of pulmonary dysfunction in refractory systemic lupus: improvement correlates with disease remission following hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2005;127:1680-9. doi: 10.1378/chest.127.5.1680
- Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:577-84. doi: 10.1136/ard.60.6.577
- Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368
- Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47. doi: 10.1056/NEJMoa1703327
- Van Wijk F, Roord ST, Vastert B, et al. Regulatory T cells in autologous stem cell transplantation for autoimmune disease. *Autoimmunity*. 2008;41:585-91. doi: 10.1080/08916930802200182
- Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:770-90. doi: 10.1038/bmt.2011.185
- Mascarenhas S. Emerging use of stem cell transplants for systemic sclerosis. *Med Res Arch*. 2016;4(6):17. doi: 10.18103/mra.v4i6.714
- Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):549-55. doi: 10.1038/sj.bmt.1705782
- Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomized phase 2 trials. *Lancet*. 2011;378(9790):498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3
- Burt RK, Han X, Gozdzia P, et al. Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:692-700. doi: 10.1038/s41409-018-0173-x
- Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, et al. Progress and controversies in hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):244-56. doi: 10.1038/nrrheum.2017.7
- Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: more than just prolonged immunosuppression. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(6):433-40. doi: 10.1097/MOH.0000000000000466
- Farge D, Burt RK, Oliveira M-C. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1495-503. doi: 10.1038/bmt.2017.56
- Maria ATJ, Maumus M, Le Quellec A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells in autoimmune disorders: state of the art and perspectives for systemic sclerosis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2017;52:234-59. doi: 10.1007/s12016-016-8552-9
- Fathollahi A, Gabalou NB, Aslani S. Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder. *Lupus*. 2018;27(7):1053-64. doi: 10.1177/096120318768889
- Wang D, Zhang H, Liang J, et al. A long-term follow-up study of allogeneic mesenchymal stem/stromal cell transplantation in patients with drug-resistant systemic lupus erythematosus. *Stem Cell Rep*. 2018;10:933-41. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.01.029
- Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1611-9. doi: 10.1007/s10067-014-2754-4
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208-19. doi: 10.1016/j.semartr.2014.05.010
- Christopeit M, Schendel M, Foll J, et al. Marked improvement of severe progressive systemic sclerosis after transplantation of mesenchymal stromal cells from an allogeneic haploidentical-related donor mediated by ligation of CD137L. *Leukemia*. 2008;22(5):1062-4. doi: 10.1038/sj.leu.2404996
- Keyszer G, Christopeit M, Fick S, et al. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells for allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2540-2. doi: 10.1002/art.30431
- Granel B, Daumas A, Jouve E, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2175-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205681
- Daumas A, Magalon J, Jouve E, et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. *Curr Res Transl Med*. 2017;65(1):40-3. doi: 10.1016/j.retram.2016.10.006

32. Rozier P, Maria A, Goulabchand R, et al. Mesenchymal stem cells in systemic sclerosis: allogenic or autologous approaches for therapeutic use? *Front Immunol.* 2018;9:art. 2983. doi: 10.3389/fmmi.2018.02938
33. Ghoryani M, Shariati-Sarabi Zh, Tavakkol-Afshari J, et al. Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a successful clinical trial in Iran. *Biomed Pharmacother.* 2019;(2019):1834-40. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.056
34. Alvaro-Gracia JM, Jover JA, Garcia-Vicuna R, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheumatol Dis.* 2017;76(1):196-202. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208918
35. Wang P, Li Y, Huang L, et al. Effects and safety of allogenic mesenchymal stem cells intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: A 20 week clinical trial. *Cell Transplant.* 2013. doi: 10.3727/096368913X667727
36. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
37. Gol-Ara M, Jadidi-Niaragh F, Sadria R, et al. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis.* 2012;2012:805875. doi: 10.1155/2012/805875
38. Romano M, Fanelli G, Albany CJ, et al. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:art. 43. doi: 10.3389/fimmu.2019.00043
39. Von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, et al. Low dose interleukin-2 selectively correct regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2015;75(7):1407-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207776
40. Humrich JY, Riemekasten G. Low-dose interleukin-2 therapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum.* 2019;31(2):208-12. doi: 10.1097/BOR.0000000000000575
41. Потапнев МП. Апоптоз клеток и его регуляция цитокинами. Иммунология. 2002;23(4):237-43 [Potapnev MP. Cell apoptosis and its regulation by cytokines. *Immunologiya.* 2002;23(4):237-43 (In Russ.)].
42. Koreth J, Ritz J, Tsokos GC, et al. Low-dose interleukin-2 in the treatment of autoimmune disease. *Oncol Hematol Rev.* 2014;10(2):157-63. doi: 10.17925/OHR.2014.10.2.157
43. Mizui M, Tsokos G. Low-dose IL-2 in the treatment of Lupus. *Curr Rheum Rep.* 2016;18:68. doi: 10.1007/s11926-016-0617-5
44. Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-1 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018; art 214229.
45. He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4+ T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2016;22(9):991-3. doi: 10.1038/nm.4148
46. Sheng-Xiao Z, Ziao-Wen M, Xiao-Qing L, et al. Low dose interleukin-2 combined with tocilizumab selectively increases regulatory T cells helping refractory rheumatoid arthritis patients achieve remission more rapidly. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl. 2:839. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3611
47. Dall'Era M, Pauli ML, Remedios K, et al. Adoptive regulatory T cell therapy in patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2018;71(3):431-40. doi: 10.1002/art.40737
48. Hilkens CMU, Isaacs JD. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? *Clin Exp Immunol.* 2012;172:148-57. doi: 10.1111/cei.1203842
49. Thomas R, Street S, Ramnourth N, et al. Safety and preliminary evidence of efficacy in a phase I clinical trial of autologous tolerising dendritic cells exposed to citrullinated peptides (Rheumavax) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl.3:169.
50. Benham H, Nel HJ, Law Sch, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7:290ra87. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9301
51. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:227-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208456
52. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin Immunopathol.* 2017;39:487-500. doi: 10.1007/s00281-017-0623-3
53. Ahmed MS, Bae Y-S. Dendritic cell-based immunotherapy for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Immune Network.* 2016;16(1):44-51. doi: 10.4110/in.2016.16.1.44

Эволюция диагностики ревматической полимиалгии

Сатыбалдыев 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:

Азамат Махмудович Сатыбалдыев;
azamatsat@yandex.ru

Contact:

Azamat Satybaldyev;
azamatsat@yandex.ru

Поступила 04.06.19

В статье рассматривается эволюция знаний о ревматической полимиалгии (РП) с 1888 г., представлена динамика создания единой терминологии. Охарактеризован процесс разработки диагностики на примере критериев Н.А. Bird и соавт. 1979 г., J.G. Jones и B.L. Hazleman 1981 г. (Великобритания), T.Y. Chuang, G.G. Hunder и соавт. 1982 г. (США), M. Nabunaga и соавт. 1989 г. (Япония), L.A. Healey 1984 г. (США). Рассмотрена валидация этих критериев в разных странах, а затем процесс создания международных (под эгидой Европейской антиревматической лиги — EULAR и Американской коллегии ревматологов — ACR) классификационных критериев РП с валидацией новых классификационных и ранее существующих диагностических критериев.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия; диагностические критерии; классификационные критерии; чувствительность; специфичность; полимиалгический синдром; гигантоклеточный артериит; ревматоидный артрит; глюкокортикоиды; ультрасонография.

Для ссылки: Сатыбалдыев А.М. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):693-698.

THE EVOLUTION OF DIAGNOSIS OF POLYMYALGIA RHEUMATICA

Satybaldyev A.M.

The paper considers the evolution of knowledge of polymyalgia rheumatica (PR) since 1888 and presents dynamics in the creation of a unified terminology. It characterizes the diagnostic development process, by using the criteria by N.A. Bird et al. 1979, J.G. Jones and B.L. Hazleman 1981 (UK), T.Y. Chuang, G.G. Hunder et al. 1982 (USA), M. Nabunaga et al. 1989 (Japan), and L.A. Healey 1984 (USA) as an example. The author scrutinizes the validation of these criteria in different countries and then the process of developing international classification criteria for PR (under the auspices of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR), by validating the new classification and previously existing diagnostic criteria.

Keywords: polymyalgia rheumatica; diagnostic criteria; classification criteria; sensitivity; specificity; polymyalgia syndrome; giant cell arteritis; rheumatoid arthritis; glucocorticoids; ultrasonography.

For reference: Satybaldyev A.M. The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):693-698 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698

Ревматическая полимиалгия (РП) — воспалительное заболевание неизвестной этиологии, одно из наиболее распространенных среди людей белой расы старше 50 лет, характеризуется болью и продолжительной утренней скованностью в плечевом, тазовом поясе и шее. Заболеваемость возрастает с увеличением возраста, достигая пика между 70 и 80 годами. Хорошо известна ассоциация РП и гигантоклеточного артериита (ГКА) — васкулита, поражающего аорту и ее ветви [1]. Существуют две противоположные точки зрения: 1) РП — самостоятельное заболевание и 2) РП — собирательный термин, отражающий симптоматику, которая встречается при разных болезнях (полимиалгический синдром) [2]. На сегодняшний день нет специальных диагностических тестов и диагноз РП устанавливается на основании характерных клинических проявлений, лабораторных признаков системного воспаления, быстрого ответа на низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) при исключении других состояний, проявляющихся полимиалгическим синдромом (проксимальная боль и скованность). Выявление при ультразвуковом исследовании (УЗИ) признаков воспаления синовиаль-

ной оболочки суставов и периастикулярных тканей служит дополнительным критерием, который учитывается при проведении диагностики [3].

Эволюция представлений о ревматической полимиалгии

Созданию диагностических критериев предшествовал длительный период описания в литературе полимиалгического синдрома (нередко — как особенностей других заболеваний) под самыми разнообразными названиями. Термин «ревматическая полимиалгия», предложенный Н.С. Barber в 1957 г. [4], хотя и не отражает патогенетической сути этой патологии, широко применяется в клинической практике. Впервые РП была описана W. Bruce как сенильная ревматическая подагра в 1888 г. [5], позднее ее обозначали как «миалгический синдром пожилых с системной реакцией» [6], безартритный ревматоидный синдром у пожилых — похожий на ревматоидный артрит (РА), но без развития эрозий [7, 8], ризомелический псевдополиартрит [9], «доброкачественный синовит» [10, 11], «периастикулярный фиброз, перикстраастикулярный фиброз» [12], а также «плечелопаточный периастрофоз» [13].

Н.А. Bird и соавт. [14] оценили чувствительность и специфичность следующих 23 клинических и лабораторных признаков: боль в области плечевых суставов и/или скованность двусторонняя, развитие болезни за период <2 нед, СОЭ в начале болезни >40 мм/ч (тестировалось отдельно по увеличению на 10 мм/ч), продолжительность утренней скованности >1 ч, возраст начала 65 лет и старше (тестировалось в каждом 5-летии), депрессия и/или потеря массы тела, болезненность рук двусторонняя, потеря аппетита, обострение симптомов при отсутствии физической нагрузки, отсутствие отечности коленных суставов, ограничение подвижности плечевых суставов двустороннее (наружная ротация <90°), подсчет лейкоцитов $>6000 \cdot 10^9/\text{л}$, односторонние или двусторонние изменения височных артерий (включая болезненность, утолщение, шум при аускультации), головная боль (лобная, височная, теменная, затылочная, лицевая), отсутствие глазных симптомов (потери зрения, диплопии и боли в глазах), гематокрит <49%, гемоглобин <11 г/л, лихорадка, ишемическая боль любой локализации, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), ангина, уровень щелочной фосфатазы >213 ед. Ишемическая боль в челюстях (перемежающаяся хромота, синдром Кинга–Армстронга), отсутствие ревматоидного фактора (РФ), ограничение подвижности в тазобедренных суставах двустороннее (отведение <45°). Оценивали чувствительность и специфичность каждого из признаков. Из указанных выше были выбраны 7 признаков с наибольшей чувствительностью и специфичностью и представлены как предварительные диагностические критерии РП.

Предварительные диагностические критерии Н.А. Bird и соавт. [14]:

- Боль в области плечевых суставов и/или скованность двусторонняя.
- Развитие болезни за период <2 нед.
- СОЭ в начале болезни >40 мм/ч.
- Продолжительность утренней скованности >1 ч.
- Возраст начала 65 лет и старше.
- Депрессия и/или потеря массы тела.
- Болезненность рук двусторонняя.

Чувствительность – 82%.

Эти предварительные критерии затем были проверены во втором сравнительном исследовании, в котором анализировались 90 пациентов с несомненной РП из 9 других центров и 201 пациент, включавшийся последовательно по мере поступления в ревматологическое отделение в Бате. Затем оценивались еще 70 больных с вероятным диагнозом РП, который уточнялся при проспективном наблюдении. С точки зрения Н.А. Bird и соавт., для оценки эффективности отдельных критериев следует суммировать их чувствительность и специфичность, и, поскольку они выражены в процентах, при сложении результат может колебаться от 0 до 200 (по мнению Н.А. Bird, такое значение понятнее индекса Youden) [14]. Последующее сравнение критериев РП в разных группах РП показало их достаточно высокую чувствительность при наличии трех и более признаков: чувствительность в валидационной серии составила 82% и при РП вероятной – 69%. Связь с поражением височной артерии также рассматривалась у тех больных, которые не удовлетворяли трем критериям, хотя это до-

бавило очень мало случаев. Была показана диагностическая ценность терапевтического ответа на ГК при вероятной РП.

Оценка диагностических критериев ревматической полимиалгии под эгидой EULAR

Диагностические критерии Н.А. Bird и соавт. [14] длительно использовались как в Великобритании, так и за ее пределами. Наряду с ними в разных странах создавались диагностические критерии РП с учетом географических, экономических, национальных, этнических и других особенностей. Это критерии J.G. Jones и B.L. Hazleman 1981 г. (Великобритания) [15], T.Y. Chuang и соавт. 1982 г. (США) [16], M. Nabunaga и соавт. 1989 г. (Япония) [17], L.A. Healey 1984 г. (США) [10] (табл. 1). Наличие большого количества критериев побудило Европейскую антиревматическую лигу (EULAR) к созданию Европейской группы сотрудничества в области РП по инициативе Постоянного комитета EULAR по клиническим испытаниям, включая терапевтические испытания (ESCISIT). Одной из задач явилось сопоставление различных вариантов диагностических критериев. Это исследование было проведено в различных ревматологических центрах разных стран Европы. Был разработан протокол для отбора и регистрации с оценкой клинических и лабораторных признаков заболевания. Европейской группой сотрудничества в области РП были оценены следующие наборы диагностических критериев РП (табл. 1)

Лучшие результаты по оценке чувствительности показали наборы критериев Н.А. Bird и соавт. (99,5%) и T.Y. Chuang и соавт. (93,3%). Они были рекомендованы к применению для диагностики РП. Критерии J.G. Jones и B.L. Hazleman [15] не могли быть сопоставлены с другими критериями в связи с более продолжительными, чем у других авторов, сроками разворачивания дебюта заболевания до выраженной картины, а также в связи с введением лабораторного показателя воспалительной активности – С-реактивного белка (СРБ), поскольку он определялся не во всех лабораториях и для него используются разные границы нормы [18].

Нерешенные вопросы диагностики и классификации ревматической полимиалгии

Представленные диагностические критерии РП демонстрируют различные подходы: Н.А. Bird и соавт. [14] обозначили семь диагностических критериев, трех из которых было достаточно для установления вероятного диагноза РП. T.Y. Chuang и соавт. [16] посчитали необходимым для подтверждения диагноза РП наличие всех четырех предложенных ими диагностических критериев, а L.A. Healey [10] также потребовал соответствия всем 6 предложенным критериям, при этом он включил в качестве критерия быстрый ответ на терапию ГК.

Несмотря на прогресс в разработке методов диагностики РП, оставались важные вопросы, которые не потеряли актуальности до настоящего времени. Хорошо известна взаимосвязь между РП и ГКА, васкулитом крупных сосудов, который поражает аорту и ее ветви [1]. До настоящего времени обсуждается вопрос: является ли РП единой нозологией или представляет собой группу заболеваний, объединенных полимиалгическим синдромом [2]?

Таблица 1 Диагностические критерии РП

J.G. Jones и B.L. Hazleman, 1981 (Великобритания) [15]	T.Y. Chuang и соавт., 1982 (США) [16]	M. Nabunaga, 1989 (Япония) [17]	L.A. Healey, 1984 (США) [10]
1. Боль в плечевом или тазовом поясе	1. Возраст 50 лет и старше	1. Двусторонняя боль >2 нед в области:	1. Постоянная боль (≥ 1 мес), затрагивает две из следующих областей: шея, плечевой пояс, тазовый пояс
2. Утренняя скованность >1 ч	2. Двусторонняя боль/скованность в течение 1 мес или более в области:	– шеи, – плеч, – проксимальных отделов рук, – тазобедренных суставов и таза	2. Утренняя скованность длительностью >1 ч
3. Длительность болезни по крайней мере 2 мес при отсутствии лечения	– шеи или туловища, плеч, – проксимальных отделов рук или бедер, – тазобедренного сустава	2. Нормальный уровень миогенных ферментов	3. Быстрый ответ на преднизон (≤ 20 мг/сут)
4. СОЭ (по Вестергрену) >30 мм/ч или СРБ >6,0 мг/л	3. СОЭ 40 мм/ч	3. СОЭ >40 мм/ч	4. Отсутствие других болезней, способных вызвать скелетно-мышечные симптомы
5. Отсутствие РА	4. Исключить другие предполагаемые диагнозы	4. Отсутствие отека кистей	5. Возраст >50 лет
6. Отсутствие болезни мышц			6. СОЭ >40 мм/ч
Чувствительность $\leq 84\%$		Чувствительность – 67,8%	

Примечание. Для всех приведенных критериев условием подтверждения диагноза является наличие всех перечисленных признаков.

Для РП не разработаны специфические диагностические тесты, и многие признаки РП могут стать причиной диагностической ошибки, так как перечисленные выше основные симптомы РП, включая проксимальную боль и скованность, выявляемые при УЗИ изменения опорно-двигательного аппарата и признаки системного воспаления могут встречаться при многих других заболеваниях. Использование ответа на ГК для подтверждения диагноза РП также имеет ограничения. Мощный противовоспалительный эффект ГК может маскировать симптомы других серьезных болезней, особенно при длительном использовании высоких доз. Кроме того, несколько недавних исследований показали, что ГК примерно у 1/3 пациентов с РП не дают полного ответа даже после 3–4 нед лечения [19–21].

В связи с необходимостью повышения точности диагностики была сформирована совместная группа экспертов EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR) для разработки новых классификационных критериев РП.

Международная группа рассматривала диагностику полимиалгического синдрома как пошаговый процесс, в ходе которого учитывались [22, 23]: 1) критерии включения [возраст >50 лет, двусторонняя боль (плечевого и тазового пояса), утренняя скованность >45 мин, острофазовый ответ]; 2) критерии исключения (напоминающие РП состояния, исключающие диагноз РП); 3) быстрый ответ на ГК (сообщение пациента об улучшении на 70% в течение недели после начала лечения ГК, а также нормализация СОЭ и СРБ в течение 4 нед); 4) подтверждение диагноза при последующем наблюдении (оценка реакции на ГК, исключение имитирующих состояний во время наблюдения).

Эксперты рассматривали несколько вариантов диагностических критериев, основанных на ретроспективных клинических сериях (см. табл. 1). Однако ни один из них не валидирован и не признан универсальным. В публикациях из различных ревматологических центров разных стран встречались ссылки на использование каждого из вариантов. Чаще других встречаются ссылки на диагностические критерии H.A. Bird и соавт. [14]. Большинство критериев включают возрастное ограничение, боль в плечевом и тазовом поясе и утреннюю скованность, длительность симптомов >2–4 нед, повышение

уровней маркеров воспаления и исключение других диагнозов. Некоторые включают быстрый ответ на ГК [10, 15]. Одним из главных нерешенных вопросов является отсутствие специфических признаков, позволяющих в ранние сроки отличить РП от других воспалительных ревматических заболеваний (РЗ), особенно РА. Предварительные исследования показали, что УЗИ мышечно-скелетной системы плечевого и тазового пояса, а также определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) позволяют дифференцировать РП от РА с высокой специфичностью и приемлемой чувствительностью [24–27].

Международная группа EULAR и ACR признала существующие диагностические критерии РП недостаточно надежными. Отсутствие общепринятого стандартного метода диагностики существенно затрудняло набор пациентов в клинические исследования и разработку современных методов лечения РП. Для преодоления этих ограничений международным инициативным содружеством EULAR и ACR было принято решение о разработке новых классификационных критериев РП [19, 20, 28]. Они создавались на основе результатов обследования 125 пациентов с вновь начавшейся РП и 169 пациентов в возрасте старше 50 лет с двусторонней вновь появившейся болью в области плечевых суставов, обусловленной заболеваниями, напоминающими РП. УЗИ плечевых и тазобедренных суставов было выполнено в обеих группах в начале исследования и на 26-й неделе. Затем исследователи разработали алгоритм оценки, создали мультивариабельную модель логистической регрессии, представили алгоритм оценки обязательных критериев при наличии и отсутствии данных УЗИ, а также результатов УЗИ у 120 пациентов с РП и 154 больных контрольной группы (в том числе 46 – с РА, 47 – с патологическими изменениями в области плечевых суставов и 21 – без таких нарушений). Затем был разработан алгоритм оценки классификационных критериев РП, в число которых в качестве обязательных признаков вошли: возраст 50 лет и старше, двусторонняя боль в области плечевого пояса, повышение острофазовых показателей (уровень СРБ и/или СОЭ) [19, 20]. При наличии обязательных признаков оценка клинических критериев ≥ 4 имела чувствительность 68% и специфичность 78%. Предварительные классификационные критерии EULAR/ACR 2012 г. представлены в табл. 2.

При наличии только клинических критериев результат ≥ 4 имел чувствительность 68% и специфичность 78%. При сочетании клинических критериев и УЗИ-критериев оценка ≥ 5 имела чувствительность 66% и специфичность 81%.

Специфичность была более высокой (88%) при сравнении РП и заболеваний с поражением плечевого пояса, напоминающих РП, и более низкой (65%) — при сравнении РП с РА. Использование УЗИ было произвольным и снижало чувствительность до 66%, при этом специфичность увеличивалась до 81%. Специфичность была более высокой (89%) при сравнении РП и поражения плечевого пояса при других заболеваниях и более низкой (70%) при сравнении РП с РА [19, 20]. Таким образом, результаты УЗИ оказались полезными при проведении дифференциальной диагностики РП с болями в области плечевых суставов в смешанной группе больных, но менее полезными при дифференциальной диагностике с РА. При этом данные УЗИ не оказали влияния на чувствительность новых критериев РП EULAR/ACR [19, 20, 29].

Валидация диагностических/классификационных критериев ревматической полимиалгии

Два исследования, в которых сравнивалась эффективность предварительных клинических классификационных критериев РП EULAR/ACR и опубликованных ранее диагностических/классификационных критериев, дали совершенно противоположные результаты [30, 31].

Первое исследование проводилось в одном центре и включало 136 пациентов с РП и 149 пациентов контроля (в том числе 94 пациента с РА) [30]. Все больные обследовались проспективно в соответствии со стандартным протоколом, включающим УЗИ плечевых и тазобедренных суставов. Обязательным условием для применения новых критериев соответствовали только около 30% от общей контрольной группы. Наиболее чувствительными оказались новые критерии EULAR/ACR 2012 г. (92,6%). С учетом данных УЗИ специфичность увеличилась с 81,5 до 91,3% в общих случаях и с 79,7 до 89,9% при

сравнении с РА. Критерии H.A. Bird и соавт. имели чувствительность 89,2%, но самую низкую специфичность (40,2% со всеми случаями и 72,5% с РА). Критерии J.G. Jones и B.L. Hazleman [15] и M. Nabunaga и соавт. [17] были наиболее специфичными (96,7 и 97,8% в общих случаях; 98,6 и 99,5% — при сравнении с РА), но менее чувствительными (63,1 и 58,2%). Площадь под кривой, отражающая дискриминационную способность, была лучшей для критериев EULAR/ACR при использовании результатов УЗИ (0,920 для общего контроля и 0,910 для РА). Полученные итальянскими ревматологами результаты согласуются с опубликованными ранее данными (табл. 3).

Другое многоцентровое проспективное исследование [31] включало 275 пациентов с впервые возникшей двусторонней болью в области плечевых суставов. При включении у 145 из них (52,7%) диагностирована РП и у 130 (47,3%) — другие заболевания. В конце первого года наблюдения у 133 (48,4%) пациентов подтвержден диагноз РП и у 142 (51,6%) — других болезней (в том числе у 69 пациентов — РА). Оценка по площади под кривой была хорошей в обоих случаях (0,736 и 0,781 соответственно). Новые критерии имели чувствительность 89,5% и специфичность 57,7% при сравнении с общей группой контроля. При сравнении со всеми больными РА, серопозитивными больными РА, серонегативными больными РА и пациентами группы контроля без РА специфичность составила: 66,7; 100; 20,7 и 49,3% соответственно. По сравнению с новыми классификационными критериями только критерии H.A. Bird и соавт. обладали более высокой чувствительностью (94%), но более низкой специфичностью (50%). Специфичность других наборов критериев была значительно выше (от 83 до 93%), чем новых критериев EULAR/ACR 2012 г. Она была наибольшей у критериев J.G. Jones и B.L. Hazleman, а также T.Y. Chuang и соавт. (93,7 и 88% соответственно). При этом специфичность новых критериев при сравнении с больными РА стала выше на 10%.

Расхождение результатов двух последних исследований могло быть обусловлено, с одной стороны, различием охвата (одноцентровое и многоцентровое), с другой — этническими различиями (Италия, Турция).

Таким образом, предложенные 6 наборов критериев неоднократно оценивались как в одноцентровых, так и в многоцентровых (национальных и международных) исследованиях на разных группах пациентов. При этом обязательно набирались пациенты как с наиболее характерными признаками РП (окончательное решение о наличии или отсутствии РП подтверждалось мнением эксперта), так и различными воспалительными (включая РА) и дегенеративными заболеваниями с вовлечением плечевого пояса. Чувствительность новых классификационных критериев РП (см. табл. 2) колеблется от 66% в базовом исследовании до 92% в итальянской когорте при сохранении высокой специфич-

Таблица 2 Предварительные классификационные критерии EULAR/ACR для РП [20]

Необходимое условие, требуемое для использования критериев: недавно возникшая двусторонняя боль в плечевом поясе, возраст ≥ 50 лет, увеличение СОЭ и / или уровня СРБ		
Критерии клинические	При отсутствии данных УЗИ	При наличии данных УЗИ
Утренняя скованность >45 мин	2	2
Отрицательные результаты тестов на РФ и/или АЦЦП	2	2
Боль в тазовом поясе / ограничение подвижности тазобедренных суставов	1	1
Отсутствие поражения других суставов	1	1
Критерии сонографические		
Воспалительные изменения в области обоих плечевых суставов ^a		1
Воспалительные изменения в области ≥ 1 плечевого и ≥ 1 тазобедренного сустава ^a		1
Диагноз может быть подтвержден при наличии	4 баллов из 6	5 баллов из 8

Примечание. ^a — субдельтовидный бурсит, теносиновит длинной ножки бицепса и/или выпот в плечевом суставе; ^b — трохантерный бурсит и/или выпот в тазобедренном суставе.

ности [30], однако многоцентровое исследование G. Ozen и соавт. [31] при сохранении высокой чувствительности (89,5%) показало очень низкую специфичность этих критериев (57,7%).

Для повышения наглядности автором были рассмотрены различия чувствительности и специфичности в разных исследованиях (базовом и валидационных) всех представленных в настоящем обзоре наборов диагностических и классификационных критериев (см. табл. 3).

Наиболее высокой и стабильной чувствительностью обладают диагностические критерии H.A. Bird и соавт. с небольшими ее колебаниями от 82 до 99,5% ($\Delta=17,5\%$), но при этом с самыми значительными колебаниями специфичности (от 40,2 до 80%; $\Delta=39,8\%$) при самом низком ее значении (40,2%). Второе место по чувствительности принадлежит критериям T.Y. Chuang и соавт., которые приближаются к показателям H.A. Bird и соавт. (колебания от 77 до 95,7%; $\Delta=18,7\%$), а по специфичности (и ее стабильности при различных исследованиях — от 81,5 до 88%; $\Delta=6,5\%$) превосходят их, становясь в один ряд с показателями J.G. Jones и B.L. Hazleman (от 93,7 до 96,7%; $\Delta=3\%$), L.A. Healey (от 81,5 до 89,4%; $\Delta=7,9\%$) и M. Nabunaga и соавт. (от 83,2 до 97,8%; $\Delta=14,7\%$). Чувствительность двух последних наборов колебалась на относительно низком уровне (от 48,1 до 80,3% и от 58,2 до 73,7% соответственно). Чувствительность критериев J.G. Jones и B.L. Hazleman, значительно колебалась (от 47,4 до 84,9%; $\Delta=37,5\%$) и достигала, как и соответствующий показатель L.A. Healey, самых низких значений.

Эти данные могут быть интерпретированы следующим образом:

- Критерии H.A. Bird и соавт. и T.Y. Chuang и соавт. обладают наибольшей и более стабильной в различных исследованиях чувствительностью, что позволяет использовать их для диагностики вероятной РП.
- Стабильно высокая специфичность диагностических критериев J.G. Jones и B.L. Hazleman, M. Nabunaga и соавт., T.Y. Chuang и соавт. и L.A. Healey открывает возможность рассматривать их в качестве кандидатных в классификационные.
- Предварительные классификационные критерии B. Dasgupta и соавт. (с данными УЗИ) в связи с большими колебаниями чувствительности (от 66 до 92,6%; $\Delta=23,3\%$) и специфичности (колебания от 57,7 до 91,3%; $\Delta=32,6\%$) еще требуют проведения дальнейших исследований, прежде чем будут приняты окончательно.

Для более полной оценки классификационных критериев необходимо проведение более широких вали-

Таблица 3 Динамика показателей чувствительности и специфичности в базовых и валидационных исследованиях

Критерии	Чувствительность, %		Специфичность, %	
	min-max	Δ	min-max	Δ
H.A. Bird и соавт., 1979:				
а) против всех	82–99,5	17,5	40,2–80	39,8
б) против РА			37,7	
J.G. Jones и B.L. Hazleman, 1981:				
а) контроль смешанный	47,4–84,9		93,7–96,7	3,0
б) РА		37,5	98,6–98,6	0
T.Y. Chuang и соавт., 1982:				
а) контроль смешанный	77–95,7	18,7	81,5–88	6,5
б) РА			78,3–88,4	10,1
L.A. Healey, 1984:				
а) контроль смешанный	48,1–80,3	32,2	81,5–89,4	7,9
б) РА			78,3–85,5	7,2
M. Nabunaga и соавт., 1989:				
а) контроль смешанный	58,2–73,7	15,5	83,1–97,8	14,7
б) РА			91,3–99,5	8,2
B. Dasgupta и соавт., 2012:				
а) без УЗИ	68–92,6	24,6	78–81,5	3,5
б) с УЗИ	66–92,6	26,6	57,7–91,3	33,6
в) поражения плеча			88	
г) РА			65–79,7	24,7

дационных исследований по единой международной программе с созданием современной когорты первичных больных с болью/скованностью в плечевом поясе, быстрым развитием клинических симптомов заболевания в течение 2–6-недельного периода, конституциональными симптомами, лабораторными признаками воспалительной активности. У пациентов с клиническими признаками активности РП при нормальных острофазовых показателях (СОЭ, СРБ) следует использовать более чувствительные тесты (определение уровня интерлейкина 6, кальпротеина и др.), УЗИ, поиск альтернативного ГК для оценки быстрого ответа. В оценке классификационных критериев целесообразно использовать математические модели заболевания. Относительно короткий период наблюдения (12 мес) ограничивает полноту выводов, и для подтверждения требуется проведение проспективного многоцентрового международного исследования с включением в контрольную группу большего числа пациентов с артритом и другими заболеваниями, имитирующими РП.

При рассмотрении результатов определения чувствительности и специфичности критериев, полученных в разное время в разных группах больных из различных регионов, стран, можно сказать, что ревматология еще не получила надежного и достаточно универсального инструмента для диагностики РП.

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

- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Engl J Med*. 2002;347:261-71. doi: 10.1056/NEJMra011913
- Muratore F, Pazzola G, Pipitone N, Salvarani C. Recent advances in the diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1037-45. doi: 10.1080/1744666X.2016.1178572
- Macchioni P, Catano MG, Pipitone N, et al. Longitudinal examination with shoulder ultrasound of patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1566-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep286
- Barber HS. Myalgic syndrome with constitutional effects: polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:230-7. doi: 10.1136/ard.16.2.230
- Bruce W. Senile rheumatologic gout. *Br Med J*. 1888;2:811-3. doi: 10.1136/bmj.2.1450.811
- Kersley GD. A myalgic syndrome in the elderly. Proceedings of the second Congress of European Rheumatology. Revista Espanola de Reumatologia. Barcelona; 1951.
- Bagratuni L. A rheumatoid syndrome occurring in the elderly. *Ann Rheum Dis*. 1953;12:98-104. doi: 10.1136/ard.12.2.98
- Bagratuni L. Prognosis in the anarthritic rheumatoid syndrome. *Brit Med J*. 1963;1:513-8. doi: 10.1136/bmj.1.5329.513
- Forestier J, Certoncini A. Pseudo-polyarthrite rhizomelique. *Revue du Rhumatisme et des metalles osseo-articulaires*; 1953.
- Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;13:322-8. doi: 10.1016/0049-0172(84)90012-X
- Healey LA. Polymyalgia rheumatica is the result of synovitis. *JCR: J Clin Rheum*. 2006;12(4):165-6. doi: 10.1097/01.rhu.0000230445.14861.f
- Holst J, Johanse E. A special type of rheumatic disease. *Acta Med Scand*. 1945;122:258-70. doi: 10.1111/j.0954-6820.1945.tb04502.x
- Meulengracht E. Humeroscapular periartrosis with protracted fever, loss of weight and marced increase in sedimentation rate: 2 cases. *Nord Med*. 1945;27:1569.
- Bird HA, Essenlinckx W, Dixon AS, et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatic. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:434-9. doi: 10.1136/ard.38.5.434
- Jones JG, Hazleman BL. Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 1981 Feb;40(1):1-5. doi: 10.1136/ard.40.1.1
- Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med*. 1982 Nov;97(5):672-80. doi: 10.7326/0003-4819-97-5-672
- Nobunaga M, Yoshioka K, Yasuda M, et al. Clinical studies of polymyalgia rheumatica. A proposal of diagnostic criteria. *Jpn J Med*. 1989;28:452-6. doi: 10.2169/internalmedicine1962.28.452
- Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatic. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:626-9. doi: 10.1136/ard.2004.025296
- Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2012;64:943-54. doi: 10.1002/art.34356
- Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:484-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329
- Hutchings A, Hollywood J, Lamping DL, et al. Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 2007;57:803-9. doi: 10.1002/art.22777
- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:186-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep303a
- Dasgupta B, Hutchings A, Matteson EL. Polymyalgia rheumatica: the mess we are now in and what we need to do about it. *Arthritis Rheum*. 2006;55:518-20. doi: 10.1002/art.22106
- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001;28:1049-55.
- Scheel AK, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Reliability exercise for the polymyalgia rheumatica classification criteria study: the oranjewoud ultrasound substudy. *Int J Rheumatol*. 2009;2009:738931. doi: 10.1155/2009/738931
- Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:655-7. doi: 10.1093/rheumatology/keh143
- Dasgupta B, Hutchings A, Hollywood J, Nutter L. ACCP in a PMR inception cohort from The PMR Outcomes Study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:903-4. doi: 10.1136/ard.2007.081935
- Muratore F, Salvarani C, Macchioni P. Contribution of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for the diagnosis of polymyalgia rheumatic. *Reumatismo*. 2018;70(1):18-22. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1107
- Weigand S, Ehrenstein B, Fleck M, Hartung W. Joint involvement in patients with early polymyalgia rheumatica using high-resolution ultrasound and its contribution to the EULAR/ACR 2012 classification criteria for polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol*. 2014;41:730-4. doi: 10.3899/jrheum.130946
- Macchioni P, Boiardi L, Catano M, et al. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1190-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204167
- Ozen G, Inanc N, Unal AU, et al. Assessment of the new 2012 EULAR/ACR clinical classification criteria for polymyalgia rheumatica: a prospective multicenter study. *J Rheumatol*. 2016;43:893-900. doi: 10.3899/jrheum.151103

Особенности поражения плечевого сустава и варианты хирургического лечения у пациентов с ревматоидным артритом. Обзор литературы

Пантелеев М.В., Макаров М.А., Роскидайло А.А.

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

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

Контакты:

Максим Викторович Пантелеев;
max_nikolas@mail.ru

Contact:

Maksim Pantelev;
max_nikolas@mail.ru

Поступила 03.09.19

В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных особенностям прогрессирования поражения плечевого сустава (ПС) у больных ревматоидным артритом (РА) и хирургическому лечению этих пациентов.

Прогрессирование структурных изменений ПС при РА сопровождается формированием эрозий суставных поверхностей, а также поражением сухожилий вращательной манжеты. Описано несколько классификаций поражения ПС. Операцией выбора у таких больных является реверсивное эндопротезирование ПС.

Ключевые слова: реверсивное эндопротезирование плечевого сустава; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Пантелеев МВ, Макаров МА, Роскидайло АА. Особенности поражения плечевого сустава и варианты хирургического лечения у пациентов с ревматоидным артритом. Обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):699–703.

THE SPECIFIC FEATURES OF SHOULDER JOINT INJURY AND SURGICAL TREATMENT OPTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: REVIEW OF LITERATURE

Pantelev M.V., Makarov M.A., Roskidailo A.A.

The review analyzes publications on the specific features of the progression of shoulder joint damage in patients with rheumatoid arthritis (RA) and on the surgical treatment of these patients. Progressive shoulder joint structural changes in RA are accompanied by the formation of articular surface erosions, as well as by damage to the rotator cuff tendons. Several classifications of shoulder joint injuries are described. Reverse shoulder replacement is the surgery of choice in these patients.

Keywords: reverse shoulder replacement; rheumatoid arthritis.

For reference: Pantelev MV, Makarov MA, Roskidailo AA. The specific features of shoulder joint injury and surgical treatment options in patients with rheumatoid arthritis: Review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):699–703 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-699-703

Согласно данным литературы, от 70 до 90% больных ревматоидным артритом (РА) предъявляют жалобы на боли в плечевом суставе (ПС). Однако частота рентгенологических изменений ПС при РА несколько ниже и составляет от 48 до 64%, что говорит о преимущественном поражении мягких тканей у многих больных. Аутоиммунное воспаление развивается как в самом суставе, так и в периартикулярных структурах (синовиальных сумках и сухожильных влагалищах, покрытых синовиальной оболочкой). Воспалительные и деструктивные изменения ПС и окружающих мягких тканей вызывают боль, ограничение подвижности ПС, снижают качество жизни пациентов [1, 2]. Функционально значимыми являются разрывы сухожилий вращательной манжеты (ВМ) на фоне персистирующего воспаления, которые отмечены у 19–47% пациентов с РА. В конечном итоге развивается патологическое состояние, сходное с артропатией при массивных разрывах ВМ плеча [3].

Вовлечение ПС может быть следствием естественного прогрессирования заболевания. При обследовании пациентов через 2 года после дебюта РА около 5% из них имели клинические признаки поражения ПС (боль, выпот). В той же группе через 12 лет эрозивные изменения ПС обнаружены в 96% случаев [4].

Таким образом, поражение ПС более характерно для пациентов с большой длительностью РА. В своем исследовании Т. Lehtinen и соавт. [5] наблюдали больных РА в течение 15 лет. К 15-му году наблюдения уже 90% пациентов имели патологические изменения ПС на рентгенограммах, из них в 75% случаев отмечались симптомы повреждения ВМ, а в 60% — признаки поражения акромиально-ключичного сустава, хотя только 30% активно предъявляли соответствующие жалобы [6].

Если РА возникает в пожилом возрасте на фоне уже имеющейся патологии ВМ, то распознать изменения ПС, связанные с хроническим артритом, довольно сложно. Некоторые авторы считают, что предрасполагающим фактором для поражения ПС является длительное использование костылей [7].

Ревматоидное поражение ПС может характеризоваться болью, наличием выпота и снижением объема движений, отражающими вовлечение как самого сустава, так и околосуставных структур. Вначале поражается плечелопаточный сустав, часто выявляются также эрозии большого бугорка, изменения акромиально-ключичного сустава.

Постепенно в процесс вовлекаются все суставы, которые участвуют в движении плеча. Помимо плечелопаточного, это акромиально-

ключичный, грудино-ключичный и лопаточно-грудной (не истинный синовиальный) суставы [8]. Пациенты обычно жалуются на боль, которая может быть связана с артритом ПС, с вовлечением внесуставных тканей. Она обычно не сопровождается видимым изменением контуров ПС, лишь в редких случаях массивное скопление экссудата сопровождается заметной припухлостью, но увеличение размеров сустава может быть обусловлено и поддельтовидным бурситом в сочетании с разрывом сухожилий ВМ. Ограничение объема движений может быть связано как с хроническим артритом, так и с патологией сухожилий ВМ.

Поражение ВМ обусловлено хроническим воспалением расположенных в этой области синовиальных образований. Частота изменений ВМ при РА достигает 75%, и они могут стать причиной разрывов ВМ. Развитие РА на фоне уже имеющейся патологии ВМ значительно ухудшает функциональный статус пациента [8].

Рентгенография является основой для выбора тактики лечения поражения ПС при РА. Интерпретация результатов должна проводиться в сочетании с анализом клинических симптомов и объема движений. Стандартный снимок в прямой проекции выполняется в нейтральной позиции, а также при наружной и внутренней ротации. Показана также рентгенография акромиально-ключичного сустава [9].

Для описания прогрессирования РА предложено множество классификаций. Наиболее широко используемая схема, разработанная А. Larsen и соавт. [10], описывает шесть стадий (0–V; рис. 1). Она основана на оценке сужения суставной щели и эрозивного поражения суставных поверхностей головки плечевой кости и суставной впадины лопатки. Однако эта схема удобна не для всех суставов (неспецифична для плечевого), а поздние стадии (III–V) трудно дифференцировать между собой. Также классификация Ларсена предполагает неуклонное прогрессирование от одного этапа к следующему.

В 1990 г. Y. Neer предложил другую классификацию, включающую четыре типа поражения ПС: 1) субхондральные кисты и уменьшение суставной щели с остеофитами (или без них) и отсутствием выпота; 2) эрозивное и вы-

пот; 3) истончение гленоида и его протрузия в сочетании с медиальной миграцией головки плечевой кости; 4) деструктивная форма, когда имеется распад головки плеча и контакт метафиза плечевой кости с суставной впадиной лопатки [11]. Эта классификация не была идеальна и не затрагивала ранние изменения в ПС.

G. Walch и соавт. [12] проанализировали ранее созданные системы и предложили различать четыре типа поражения в зависимости от размера субхондральных кист и выраженности сужения суставной щели (рис. 2): тип А — кисты меньше 0,5 см; тип В — кисты больше 0,5 см; тип С — уменьшение суставной щели до 2 мм и менее; тип D — полная деструкция головки плечевой кости и/или гленоида.

C. Levigne и P. Franceschi предложили свою классификацию, которая основана на оценке не только степени, но и равномерности сужения суставной щели (рис. 3). Эта классификация выделяет три типа сужения суставной щели: концентрическое, верхняя миграция и деструктивное. Эти три варианта имеют различную частоту, а также различную скорость прогрессирования. Так, при концентрическом сужении разрывы ВМ происходят достаточно редко, а прогрессирование заболевания идет медленно. Верхняя миграция является наиболее частой формой поражения, нередко встречается у возрастных пациентов с исходно поврежденной ВМ, заболевание прогрессирует гораздо быстрее в сравнении с концентрической формой. При деструктивной форме поражения эрозивные изменения суставных поверхностей приводят к формированию обширных дефектов костей. Этот тип встречается в основном до 50 лет. Для данной формы характерны сильная боль и функциональные нарушения. Как это ни парадоксально, но результаты эндопротезирования ПС при данной форме поражения лучше, чем при остальных [13].

Также существует клинико-рентгенологическая классификация поражения ПС при РА. Она предложена в 1954 г. финским ортопедом А. Laine и соавт. [14] и включает три стадии. I стадия характеризуется незначительным ограничением движений в ПС, умеренной болью и болезненностью при пальпации. Крепитацию можно оценить во время движения.

Рентгенограммы показывают только генерализованную остеопению. II стадия характеризуется умеренным ограничением объема движений, болью и крепитацией становятся сильными. Рентгенографические признаки включают остеопению, эрозивные костные изменения и сужение суставной щели. На III стадии имеются тяжелые функциональные нарушения, появляются ограничения в повседневной жизни. На рентгенограммах — выраженные эрозивные изменения головки плечевой кости и гленоида.

Компьютерная томография (КТ) имеет важное значение при обследовании больных РА с поражением ПС. КТ позволяет оценить дефицит костной ткани суставного отростка лопатки, что важно для предоперационного планирования. М. Albertsen и соавт. [15] провели анализ результатов КТ и интраоперационных находок. Они сделали вывод, что КТ пока-

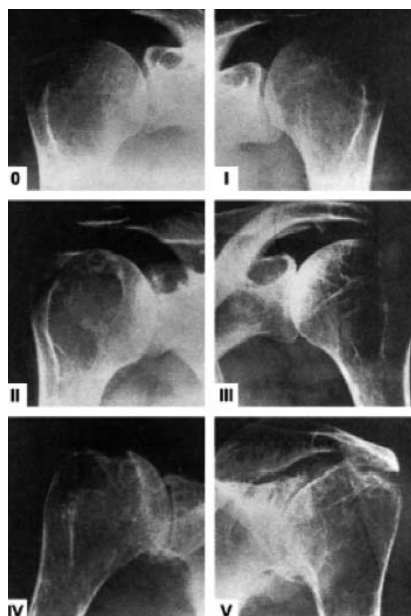


Рис. 1. Рентгенологическая классификация Larsen. Объяснение в тексте

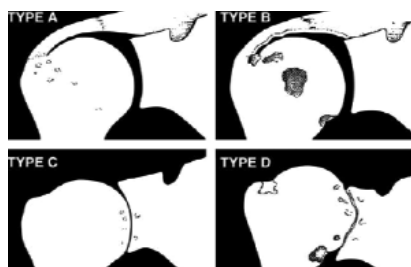


Рис. 2. Рентгенологическая классификация поражения ПС при РА G. Walch. Объяснение в тексте

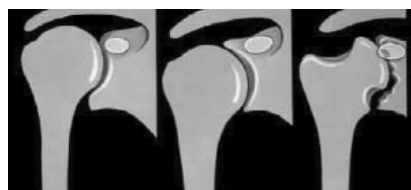


Рис. 3. Рентгенологическая классификация поражения ПС при РА C. Levigne и P. Franceschi. Объяснение в тексте

зывает костные дефекты гленоида гораздо точнее, чем стандартные рентгенограммы, что важно для правильного выбора гленоидального компонента эндопротеза.

Магнитно-резонансная томография (МРТ), однако, вытеснила КТ и стала эталоном исследования ПС при РА. МРТ позволяет корректно оценить пролиферацию синовиальной оболочки, состояние хряща, суставных концов костей и повреждения сухожилий ВМ. Все эти структуры могут быть вовлечены в воспалительный процесс, что хорошо визуализируется на Т2-взвешенных срезах. Подавление жира и контрастирование гадолинием увеличивают информативность исследования. МРТ обеспечивает визуализацию суставной впадины лопатки, показывая не только количество кортикальной кости, но и качество субхондральной кости, где часто отмечается субхондральный отек костного мозга [16, 17].

Консервативное лечение показано на ранней стадии, когда болезнь проявляется экссудативным или пролиферативным синовитом, а костные изменения не выражены. Локальная инъекционная терапия может быть оправдана при недостаточной эффективности системного лечения (нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов — ГК, базисных противовоспалительных препаратов). При этом следует помнить, что повторное введение ГК в один и тот же сустав допускается не чаще чем 3–4 раза в год [18].

При неэффективности инъекций ГК некоторые авторы применяют радиосиноэктомию, используя при этом рений-186. Хороший эффект радиосиноэктомии описан в 50–60% случаев, а выполнение ее на ранних стадиях, по видимому, может затормозить прогрессирование заболевания [19–24]. Однако в России этот вид лечения пока недоступен.

Хирургическое лечение ПС показано при неэффективности консервативной терапии. Выбор метода оперативного вмешательства должен быть основан на тщательной оценке поражения суставного хряща, состояния субхондральной кости, а также функции окружающих мышц. Органосохраняющие операции выполняются на ранних стадиях, когда целью лечения является подавление воспалительного процесса, а хрящ на суставных поверхностях еще сохранен. В таких случаях может быть использована открытая или артроскопическая синоэктомия, а также удаление субакромиальной синовиальной сумки. Акромиопластику и релиз коракромиальной связки при РА не выполняют из-за угрозы вовлечения в процесс коракромиальной арки, при этом прогрессирует передневерхняя нестабильность, особенно у пациентов с дисфункцией ВМ [25].

Публикации, посвященные артроскопической синоэктомии, немногочисленны. Хорошие результаты описаны при первичной стадии заболевания (уменьшение выпота, боли, увеличение объема движений). При длительном наблюдении (до 6 лет), по данным разных авторов, в 60–80% случаев этот эффект сохраняется [26–30].

Если консервативное лечение, а также органосохраняющие операции не привели к желаемому результату, боль и функциональные нарушения сохраняются, следует решить вопрос об эндопротезировании. Боль и функциональная недостаточность могут быть обусловлены как прогрессирующим эрозивным поражением головки плечевой кости и гленоида, так и повреждением ВМ плеча; 20–35% пациентов, нуждающихся в эндопротезировании ПС, имеют недостаточность ВМ, что важно знать при выборе типа эн-

допротеза. Р.М. Rozing и R. Brand [31] сравнили пациентов после эндопротезирования с интраоперационным восстановлением ВМ и без восстановления ВМ. Было показано, что шов ВМ при эндопротезировании ПС достоверно улучшает его функцию ($p=0,002$).

На сегодняшний день существует три вида эндопротезирования ПС: однополюсное, тотальное анатомическое и тотальное реверсивное.

Стоит отметить, что первое эндопротезирование ПС было выполнено в Париже в 1893 г. хирургом J.E. Pean [32] по поводу туберкулезного поражения, а имплант был изготовлен из резины и платины.

Далее создавались и использовались разнообразные модели плечевых имплантов из акрила, полиамида и полиэтилена, однако долгосрочных хороших результатов не наблюдалось, пока в 70-х годах XX в. не были созданы протезы Neer и Gramont, которые стали «золотым стандартом», а эндопротезирование ПС стало входить в практику ортопедов.

Первый протез Charles Neer создал в 1953 г. для пациентов с переломом шейки и головки плечевой кости. Далее он экспериментировал с дизайном и материалом и в 1972 г. создал несвязанный тотальный эндопротез ПС, состоящий из плечевого (металлического) и лопаточного (полиэтиленового) компонентов [33].

Больным РА с деструкцией ПС также выполнялась подобная операция. Большинство авторов использовали импланты типа Neer, а успех эндопротезирования часто зависел от состояния дельтовидной мышцы и ВМ плеча [34, 35]. Кроме того, важным аспектом являлось состояние суставного отростка лопатки. Из-за эрозирования и протрузии костная масса гленоида значительно уменьшается, что негативно сказывается на отдельных результатах фиксации полиэтиленового компонента. По данным разных авторов, до 80% пациентов с РА после операции имели рентгенологические признаки миграции гленоидального компонента [36, 37].

Учитывая эрозирование гленоида, некоторые авторы предлагали не трогать его и устанавливать однополюсные эндопротезы. Так, L. Marmot [38] при их использовании наблюдал удовлетворительные результаты у пациентов исследуемой группы. Однако M. Clayton и соавт. [39] отметили худшие результаты однополюсного эндопротезирования в сравнении с тотальным. W. Gschwend [40] после однополюсного эндопротезирования описал хорошие результаты в 32%, а после тотального эндопротезирования — в 82% случаев.

Более масштабное исследование на эту же тему провели Y.A. Trial и D. Nuttal в 2002 г. Авторы выполнили ретроспективный анализ результатов 144 операций эндопротезирования ПС у больных РА. В 65 случаях была выполнена гемиартропластика, в 40 — тотальное эндопротезирование. «Выживаемость» имплантов через 8 лет после операции составила 92%. При рентгенологическом исследовании в 53% случаев были отмечены признаки асептического расшатывания, однако ни одному больному не потребовалась ревизионная операция по этому поводу. Важно отметить, что достоверных различий результатов гемиартропластики и тотального анатомического эндопротезирования не обнаружено [41].

Использование однополюсных и анатомических эндопротезов у пациентов с РА имеет ряд недостатков. Во-первых, происходит усугубление эрозивного поражения гленоида, что в этом случае обусловлено как прогрессиру-

ванием основного заболевания, так и контактом гленоида с металлической головкой эндопротеза. Во-вторых, сохранение части сустава не избавляет пациента от боли. В-третьих, часто встречающаяся у пациентов с РА патология ВМ может привести к быстрому расшатыванию гленоидального компонента анатомического эндопротеза.

Учитывая поражение обеих суставных поверхностей, а также часто встречающуюся патологию сухожилий ВМ у пациентов с РА, была разработана методика реверсивного эндопротезирования. Впервые его описали В. Reeves и соавт. в 1972 г. [42]. Имплант был связанным, маленькая металлическая головка крепилась на гленоиде, при этом центр ротации был латерализован. Далее исследователи создавали подобные импланты [43–46] с различными конструктивными особенностями и успешностью использования.

Революционным в реверсивном эндопротезировании считают создание нового импланта Gramont в 1987 г. Основная инновация состояла в смещении центра ротации медиально относительно анатомического, что увеличивало стабильность сустава и улучшало функцию дельтовидной мышцы. В дальнейшем оба компонента эндопротеза стали бесцементными [47, 48].

В 2015 г. Roberto Postacchini и соавт. [49] провели метаанализ всех доступных источников литературы, посвященных реверсивному эндопротезированию, с 1990 по 2014 г. Авторы обобщили результаты 586 операций, однако инструменты для их анализа не везде были универсальными, а среднее время наблюдения невелико. Сравнивались материалы пяти публикаций. Во всех работах было отмечено достоверное увеличение объема движений, уменьшение боли, положительная динамика по функциональному опроснику ASES.

В исследовании J.O. Holcomb и соавт. [50] отмечено увеличение среднего значения ASES на 54 балла, уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале в среднем на 60 мм. Средняя динамика объема движений и уровня боли была сопоставима с соответствующими показателями в исследованиях по другим нозологиям; 77% пациентов считали достигнутые результаты отличными или хорошими [51–54].

Также проведен метаанализ осложнений после реверсивного эндопротезирования у больных РА. В число интраоперационных осложнений вошли: переломы гленоида, ости лопатки, клювовидного отростка, повреждения нервов. В отдаленном периоде отмечены асептическое расшатывание компонентов, а также нагноение. Подавляющее большинство осложнений составили интраоперационные или послеоперационные переломы, что связано с наличием остеопороза у больных РА. Частота осложне-

ний, которые требуют ревизии, составила 7,4%. Самая частая причина ревизии — это инфекция. Средняя частота осложнений составила 32%. Аналогичные результаты получили М.А. Zumstein и соавт. [65], которые сообщили, что при выполнении 782 операций у пациентов с различными нозологиями частота осложнений составила 33,3% [55].

Заключение

ПС нередко поражается при РА, однако на ранней стадии болезни его изменения редко привлекают к себе внимание. Между тем при рентгенологическом исследовании признаки поражения ПС можно обнаружить достаточно рано и при отсутствии значимой потери функции. По мере прогрессирования хронического воспаления формируются эрозии суставных поверхностей, отмечаются усиление боли и ограничение движений. При неэффективности консервативного лечения эндопротезирование ПС зачастую является единственным способом восстановления его функции.

История развития эндопротезирования ПС нашла свое отражение и в лечении больных РА. Сначала применяли однополюсные эндопротезы. Однако при хроническом артрите поражаются обе суставные поверхности, к тому же использование такого протеза вызывает истончение суставной впадины лопатки, вплоть до ее дефектов. В дальнейшем стали применять тотальные анатомические эндопротезы ПС, которые лишены описанных выше недостатков и, по мнению некоторых авторов, дают успешные результаты. Однако другие авторы указывают на характерное для РА сочетание эрозивного поражения и недостаточности ВМ, что ставит под сомнение успешность анатомического эндопротезирования. Реверсивное эндопротезирование, которое используется в последние годы, — это метод выбора для пациентов с поражением ВМ. Однако 10-летняя выживаемость и долгосрочные результаты его использования при РА изучены недостаточно.

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

- Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders; 1997. P. 898-932.
- Cuomo F, Greller MJ, Zuckerman JD. The rheumatoid shoulder. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24:67-82. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70378-1
- Petersson CJ. Painful shoulders in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence, clinical and radiological features. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:275-9. doi: 10.3109/03009748609092592
- Drossers-Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH, et al. Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(9):998-1003. doi: 10.1093/rheumatology/39.9.998
- Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, et al. Relation of glenohumeral and acromioclavicular joint destruction in rheumatoid shoulder. A 15 year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):158-60. doi: 10.1136/ard.59.2.158
- Lehtinen JT, Belt EA, Kauppi MJ, et al. Bone destruction, upward migration, and medialisation of rheumatoid shoulder: a 15 year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Apr;60(4):322-6. doi: 10.1136/ard.60.4.322
- Curran JF, Ellman MH, Brown NL. Rheumatologic aspects of painful conditions affecting the shoulder. *Clin Orthop*. 1983;173:27-37.
- Crossan JF, Vallance R. The shoulder joint in rheumatoid arthritis. In: Bayley I, Kessel L, editors. Shoulder surgery. New York: Springer Verlag; 1982. P. 131-43.
- Thomas T, Noël E, Goupille P, et al. The rheumatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *GREP Joint Bone Spine*. 2006 Mar;73(2):139-43.

10. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn.* 1977;18:481-91.
11. Neer CS II. Glenohumeral arthroplasty in rheumatoid arthritis. In: Neer II CS, editor. *Shoulder reconstruction*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. P. 216-22.
12. Walch G, Noël ER, Guier C, et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder: study of the clinical and radiological evolution of 250 patients. In: Post M, Morey B, Hawkins RJ, editors. *Surgery of the shoulder*. Chicago: Mosby; 1990. P. 267-9.
13. Levigne C, Franceschi JP. Rheumatoid shoulder. Radiographic forms and results of shoulder arthroplasty. About 50 cases. In: Walch G, Boileau P, editors. *Shoulder arthroplasty*. Berlin: Springer; 1999. P. 221-32.
14. Laine VAI, Vainio KJ, Pekamäki K. Shoulder affections in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1954;13:157-60. doi: 10.1136/ard.13.2.157
15. Albertsen M, Egund N, Jonsson E, Lidgren L. Assessment at CT of the rheumatoid shoulder with surgical correlation. *Acta Radiol.* 1994;35:164-8. doi: 10.1177/028418519403500213
16. Kieft GJ, Dijkman BAC, Bloem JL, Kroon HM. Magnetic resonance imaging of the shoulder in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:7-10. doi: 10.1136/ard.49.1.7
17. Conaghan P, Edmonds J, Emery P, et al. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: summary of OMERACT activities, current status and plans. *J Rheumatol.* 2001;28:1158-62.
18. Rozental TD, Sculco TP. Intra-articular corticosteroids: An updated overview. *Am J Orthop.* 2000;29:18-23.
19. Rau R, Schutte H. Results of radiosynoviorthesis with yttrium 90 in chronic synovitis: a long term prospective study. I — total results and effects of local factors. *Z Rheumatol.* 1983;42:265-70.
20. Schutte H, Rau R. Results of radiosynoviorthesis with yttrium 90 in chronic synovitis: a long term prospective study. II — effect of general disease parameters. *Z Rheumatol.* 1983;42:271-9.
21. Menkes CJ, Millet B. Synoviorthesis of the shoulder joint in rheumatoid arthritis. In: Lettin AWF, Petersson CJ, editors. *Rheumatoid arthritis surgery of the shoulder*. Rheumatology. Basel, Karger; 1989. P. 46-51.
22. Stucki G, Bozzone P, Treuer E, et al. Efficacy and safety of radiation synovectomy with yttrium 90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. *Br J Rheumatol.* 1993;32:383-6. doi: 10.1093/rheumatology/32.5.383
23. Gobel D, Gratz S, von Rothkirch T, et al. Radiosynoviorthesis with Rhenium 186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens. *Rheumatol Int.* 1997;17:213-20. doi: 10.1007/s002960050017
24. Noël E, Thomas T, Ollagnier E, et al. The role of medical synovectomy in treatment of the rheumatoid shoulder. In: Walch G, Boileau P, editors. *Shoulder arthroplasty*. Berlin: Springer; 1999. P. 213-20.
25. Chen AL, Joseph TN, Zuckerman JD. Rheumatoid arthritis of the shoulder. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003 Jan-Feb;11(1):12-24. doi: 10.5435/00124635-200301000-00004
26. Hess EV. Rheumatoid arthritis: Treatment. In: Schumacher HR Jr, Klippel JH, Robinson DR, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Ed 9. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 1988. P. 93-6.
27. Petersson CJ. Shoulder surgery in rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Scand.* 1986;57:222-6. doi: 10.3109/17453678608994381
28. Tressel W, Köhler G, Mohing W. Synovectomy of the shoulder joint in rheumatoid arthritis. In: Lettin AWF, Petersson CJ, editors. *Rheumatoid arthritis surgery of the shoulder*. Rheumatology. Basel, Karger; 1989. P. 40-5.
29. Pahle JA. The shoulder joint in rheumatoid arthritis: Synovectomy. In: *Surgery in rheumatoid arthritis*. In: *Reconstructive Surgical Traumatology*. Basel: Karger; 1981. P. 33-47.
30. Pahle JA, Kvarnes L. Synovectomy of the shoulder. In: Friedman RJ, editor. *Arthroplasty of the shoulder*. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 1994. P. 113-25.
31. Rozyng PM, Brand R. Rotator cuff repair during shoulder arthroplasty in rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty.* 1998;13:311-9. doi: 10.1016/S0883-5403(98)90177-2
32. Pean JE. Des moyens prothétiques destinés à obtenir la réparation des parties osseuses. *Gaz Hop Paris.* 1894;67:291.
33. Neer CS II, Watson KC, Stanton FJ. Recent experience in total shoulder replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(3):319-37.
34. Kelly IG, Foster RS, Fisher WD. Neer total shoulder replacement in rheumatoid arthritis. *J Bonejoint Surg.* 1987;69:723-6. doi: 10.1302/0301-620X.69B5.3680331
35. Sledge CB, Kozinn SC, Thornhill TS, Barrett WP. Total shoulder arthroplasty in rheumatoid arthritis. In: Lettin AWF, Petersson CJ, eds. *Rheumatoid arthritis surgery of the shoulder*. Basel, New York: Karger; 1989. P. 95-102.
36. Beddow FH. Surgical management of rheumatoid arthritis. London: Butterworth; 1988.
37. Amstutz HC, Sew-Hoy AL, Clarke IC. UCLA anatomic total shoulder arthroplasty. *Clin Orthop.* 1981;155:7-20.
38. Marmor L. Hemiarthroplasty for the rheumatoid shoulder. *Clin Orthop.* 1977;122:201-3.
39. Clayton ML, Ferlic DC, Jeffers PD. Prosthetic arthroplasties of the shoulder. *Clin Orthop.* 1982;164:184-91. doi: 10.1097/00003086-198204000-00032
40. Gschwend N. Is a glenoid component necessary for rheumatoid patients? Proceedings of 2nd Congress of the European European Shoulder and Elbow Society. Berne, Switzerland; 1988.
41. Trail IA, Nuttall D. The results of shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Nov;84(8):1121-5. doi: 10.1302/0301-620X.84B8.12695
42. Reeves B, Jobbins B, Flowers F, et al. Some problems in the development of a total shoulder endo-prosthesis. *Ann Rheum Dis.* 1972;31(5):425-6. doi: 10.1136/ard.31.5.425-b
43. Kölbl R, Friedebold G. Möglichkeiten der alloarthroplastik an der schulter. *Arch Orthop Unfallchir.* 1973;76(1):31-9. doi: 10.1007/BF00416651
44. Kessel L, Bayley I. Prosthetic replacement of shoulder joint: Preliminary communication. *J R Soc Med.* 1979;72(10):748-52. doi: 10.1177/014107687907201010
45. Broström LA, Wallensten R, Olsson E, Anderson D. The Kessel prosthesis in total shoulder arthroplasty. A five-year experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(277):155-60. doi: 10.1097/00003086-199204000-00018
46. Ahir SP, Walker PS, Squire-Taylor CJ, et al. Analysis of glenoid fixation for a reversed anatomy fixed-fulcrum shoulder replacement. *J Biomech.* 2004;37(11):1699-708. doi: 10.1016/j.jbio-mech.2004.01.031
47. Grammont P, Trouilloud P, Laffay J, Deries X. Etude et réalisation d'une nouvelle prothese d'épaule. *Rhumatologie.* 1987;39:407-18.
48. Grammont PM, Baulot E. Delta shoulder prosthesis for rotator cuff rupture. *Orthopedics.* 1993;16(1):65-8. doi: 10.3928/0147-7447-19930101-11
49. Postacchini R, Carbone S, Canero G, et al. Reverse shoulder prosthesis in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Orthop.* 2016 May;40(5):965-73. doi: 10.1007/s00264-015-2916-2
50. Holcomb JO, Hebert DJ, Mighell MA, et al. Reverse shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19:1076-84. doi: 10.1016/j.jse.2009.11.049
51. Woodruff MJ, Cohen AP, Bradley JG. Arthroplasty of the shoulder in rheumatoid arthritis with rotator cuff dysfunction. *Int Orthop.* 2003;27:7-10.
52. Rittmeister M, Kerschbaumer F, Grammont PM. Reverse total shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and nonreconstructible rotator cuff lesions. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001;10:17-22. doi: 10.1067/mse.2001.110515
53. Ekelund A, Nyberg R. Can reverse shoulder arthroplasty be used with few complications in rheumatoid arthritis? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2483-8.
54. Young AA, Smith MM, Bacle G, et al. Early results of reverse shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1915-23. doi: 10.2106/JBJS.J00300
55. Zumstein MA, Pinedo M, Old J, Boileau P. (Problems, complications, reoperations, and revisions in reverse shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jan;20(1):146-57.

Динамика параметров ходьбы в процессе реабилитации после тотального эндопротезирования коленного сустава

Скворцов Д.В.^{1,2}, Королева С.В.³

¹ФГБОУ «Федеральный научный клинический центр» ФМБА России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Ивановская пожарно-спасательная академия» ГПС МЧС России, Иваново, Россия

¹115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

²127299, Москва, ул. Приорова 10;

³153040, Иваново, пр-т Строителей, 33

¹Federal Research Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia;

²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia; ³Ivanovo Fire and Rescue Academy, Fire Service, Ministry of Emergency Situations of Russia, Ivanovo, Russia
¹28; Orekhovy Boulevard, Moscow 115682; ²10, Priorov St., Moscow 127299; ³33, Stroiteley Pr., Ivanovo 153040

Контакты:

Дмитрий Владимирович Скворцов;
skvortsov.biom@gmail.com

Contact:

Dmitry Skvortsev;
skvortsov.biom@gmail.com

Поступила 10.09.19

Эндопротезирование (ЭП) коленных суставов (КС) — экономически эффективный и надежный метод лечения гонартрита с прогнозируемым увеличением спроса. Системы клинической оценки эффективности реабилитации не в полной мере отражают процесс восстановления, а наиболее объективной является оценка биомеханических параметров ходьбы.

Цель исследования — изучение динамики биомеханических параметров ходьбы после ЭП КС по поводу остеоартрита.

Материал и методы. В ОБУЗ «Ивановский областной госпиталь для ветеранов войн» обследовано 54 пациента (31 женщина и 23 мужчины; средний возраст — $63,86 \pm 1,69$ года) в среднем через $3,94 \pm 1,40$ мес после ЭП КС. Группа контроля — 49 человек (28 женщин и 21 мужчина; средний возраст — $34,6 \pm 8,8$ года). Исследование функции ходьбы выполнялось трижды — при поступлении, через неделю и через 2 нед по окончании курса. Регистрация параметров ходьбы проводилась с помощью тренажера ходьбы с биологической обратной связью «Стэдис» (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия) в комплектации «Оценка» (регистрационное удостоверение №РЗН 2018/7458 от 07.08.2018 г.). Результаты обработаны с применением стандартных методов медико-биологической статистики при уровне значимости 5%.

Результаты и обсуждение. В раннем восстановительном периоде ходьба больных после ЭП КС характеризуется снижением скорости, наличием симптоматики разгрузки и незначительной асимметрией показателей функции нижних конечностей. Выявленные феномены свидетельствуют как о положительной динамике процесса восстановления в целом, так и о нормализации временной структуры цикла шага. Установлено, что скорость ходьбы и длительность периода двойной опоры не восстанавливались через 3 мес после ЭП КС. Основные биомеханические изменения носят неспецифический характер и связаны с уменьшением скорости ходьбы. Высказано предположение, что лечебная физкультура должна быть направлена в основном на увеличение длины шага при контроле динамических нагрузок. Критерием эффективности реабилитации является уменьшение асимметрии при ходьбе.

Ключевые слова: реабилитация; эндопротезирование; коленный сустав; биомеханика ходьбы.

Для ссылки: Скворцов ДВ, Королева СВ. Динамика параметров ходьбы в процессе реабилитации после тотального эндопротезирования коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):704-707.

CHANGES IN GAIT PARAMETERS DURING REHABILITATION AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY Skvortsov D.V.^{1,2}, Koroleva S.V.³

Knee arthroplasty (KAP) is a cost-effective and reliable treatment for knee osteoarthritis with the predicted increase in demand. Clinical assessment systems for the effectiveness of rehabilitation do not fully reflect the recovery process, but the evaluation of biomechanical gait parameters is most objective.

Objective: to study of the changes in the biomechanical gait parameters after KAP for osteoarthritis.

Subjects and methods. A total of 54 patients (31 women and 23 men; mean age, 63.86 ± 1.69 years) were examined an average of 3.94 ± 1.40 months after KAP at the Ivanovo Regional Hospital for War Veterans. A control group consisted of 49 people (28 women and 21 men; mean age, 34.6 ± 8.8 years). Walking performance was studied three times: at admission, one and two weeks after the end of a cycle. Gait parameters were recorded using a Stedis feedback walking simulator (ООО «Neurosoft», Ivanovo, Russia) in the Assessment package (Registration certificate No. P3H 2018/7458 dated 08.07.2018). The results were processed using the standard biomedical statistical methods at a significance level of 5%.

Results and discussion. In the early recovery period, the patients' walking after KAP was characterized by decreased speed, by the symptoms of unloading, and by a slight lower extremity functional asymmetry. The revealed phenomena were suggestive of both positive changes in the recovery process as a whole and the normalization of the temporal pattern of a step cycle. It was established that walking speed and the double support period of gait were not restored 3 months after KAP. The main biomechanical changes were non-specific and were associated with reduced walking speed. It was suggested that physical therapy should be aimed mainly at increasing the stride length when controlling dynamic loads. The criterion for the effectiveness of rehabilitation was to reduce asymmetry when walking.

Keywords: rehabilitation; arthroplasty; knee joint; biomechanics of walking.

For reference: Skvortsov DV, Koroleva SV. Changes in gait parameters during rehabilitation after total knee arthroplasty. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):704-707 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-704-707

Из всех заболеваний опорно-двигательной системы остеоартрит (ОА) представляет наиболее сложную социально-экономиче-

скую и медицинскую проблему. Увеличивающаяся средняя продолжительность жизни в популяции привела к тому, что ОА стал од-

ним из самых распространенных в обществе заболеваний. Основной причиной развития ОА является несоответствие между механической нагрузкой, приходящейся на хрящ, и его способностью сопротивляться данной нагрузке. Поэтому наиболее частой локализацией заболевания является один из самых нагружаемых суставов — коленный (КС). ОА КС является одной из наиболее распространенных причин инвалидности в мире (20–40% у лиц старше 75 лет) [1, 2]. Эндопротезирование (ЭП) КС оказалось экономически эффективным и надежным методом лечения ОА КС, что делает его одним из самых распространенных оперативных вмешательств на суставах, выполняемых ежегодно, с прогнозируемым увеличением спроса [3–5].

Наиболее востребованными при оценке функциональных результатов ЭП КС в клинической практике являются методы, применимые при многопрофильном, многоцентровом ведении пациентов врачами разных специальностей, что делает программу реабилитации унифицированной. В конечном итоге, все методы лечения ОА, в том числе ЭП КС, направлены на уменьшение боли и увеличение объема движений в суставе, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациентов. Несмотря на поиск и внедрение новых методов обследования и визуализации, до настоящего времени для этого наиболее часто используются: визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ); различные опросники и шкалы [6–10]; измерение окружности бедра, голени и КС; рентгенологическое и ультразвуковое исследование (УЗИ) КС; электромиография четырехглавой мышцы бедра (опосредованно определяющей интенсивность боли); определение амплитуды движений в оперированном суставе [10, 11]; 3D-методы визуализации КС.

Известно большое число различных опросников и тестов, в том числе модифицированных. Наиболее часто используются индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index), динамический индекс походки (Dynamic Gait Index), индекс ходьбы Хаузера (S. Hauser), шкала функциональной независимости FIM.

Следует отметить, что ряд индексов (например, WOMAC, активно используемый ревматологами) не в полной мере отражают функцию КС, так как ряд вопросов непонятны пациентам и могут трактоваться двояко (например, удобство использования душевой кабины или ванны, тяжесть работы по дому).

Наиболее объективную информацию можно получить при оценке биомеханических параметров ходьбы, но до недавнего времени эта технология имела очень высокую стоимость [12, 13]. В доступной литературе имеется незначительное количество исследований, посвященных анализу параметров ходьбы после ЭП КС. В частности, в исследовании A.R. Ahmed и соавт. [14] отмечается, что основные параметры ходьбы не восстанавливаются на дооперационном уровне у больных, прошедших 6-недельный курс реабилитации. M.C. Liebensteiner и соавт. [15] показали, что через 3 мес после ЭП КС длина шага, скорость ходьбы и длительность периода двойной опоры (ДО) восстанавливаются до значений, имевшихся до оперативного лечения. В этой же работе авторы отмечают, что, хотя и имеется определенное соответствие между результатом клинической оценки и регистрируемыми параметрами походки, анализ биомеханики походки в качестве объективного параметра определенно должен быть использован.

Цель исследования — изучение динамики биомеханических параметров ходьбы после ЭП КС по поводу ОА.

Материал и методы

Обследовано 54 пациента (31 женщина и 23 мужчины; средний возраст — $63,86 \pm 1,69$ года) в ОБУЗ «Ивановский областной госпиталь для ветеранов войн». Больные поступили на курс реабилитации в среднем через $3,94 \pm 1,40$ мес после операции ЭП КС. В группу контроля включено 49 человек (28 женщин и 21 мужчина; средний возраст — $34,6 \pm 8,8$ года), без жалоб со стороны опорно-двигательной системы.

Стационарное лечение включало в себя групповую лечебную физкультуру, нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической дозировке, занятия на тренажерах.

Исследование функции ходьбы проводилось трижды — при поступлении, через неделю и через 2 нед по окончании курса. Регистрация параметров ходьбы проводилась с помощью тренажера ходьбы с биологической обратной связью «Стэдис» (ООО «Нейрософт», Россия) в комплектации «Оценка» (регистрационное удостоверение №РЗН 2018/7458 от 07.08.2018 г.). Анализировались временные параметры цикла шага (ЦШ), время ЦШ в секундах; периоды ЦШ: опоры (ПО%), одиночной опоры (ОО%), ДО%, начало второй ДО (НВДО%); пространственные параметры ходьбы: длина цикла шага (ДЦШ, см), усредненная для правого и левого ЦШ, скорость ходьбы (СХ, км/ч).

При анализе учитывались амплитуды фронтального сгибания и вращения, что обусловлено доказанным [16] значением фронтальных девиаций для прогрессирования дегенеративного процесса в КС, а усиление вращения свидетельствует о вовлечении более «высокого» уровня компенсации в иерархии опорно-двигательной системы.

Критерии включения в основную группу: пациент после ЭП КС в сроки ≤ 4 мес после операции, способный к самостоятельному передвижению без средств дополнительной опоры. **Критерии исключения:** наличие сопутствующей патологии, значимо влияющей на алгоритм походки (нарушения мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь, вестибулярные расстройства и т. п.), наличие болевого синдрома со стороны опорно-двигательного аппарата других локализаций, наличие эндопротезов других локализаций. Также из исследования исключены пациенты при наличии в неоперированном КС рентгенологических признаков ОА 3-й стадии и выше (из-за формирования парадоксальных механизмов опоры) [16].

Исследование проводилось при произвольных темпе и скорости ходьбы, комфортных для пациента на момент исследования. Длительность регистрации ходьбы по ровной поверхности составила во всех пробах 2 мин. В ходе исследования отказов от обследования по причинам усиления боли, невозможности пройти тест полностью или возникшим субъективным неудобствам не было.

Для проведения описательного, дисперсионного и корреляционного анализа в экспериментальной группе применялись методы непараметрической статистики (тест Уилкоксона, метод знаков при сравнении двух совокупностей, ранговая корреляция R Спирмена, тау Кен-

далла, Гамма). Уровень значимости был принят для доверительного интервала 5%. Результаты представлены как среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$). Для обработки результатов использовались стандартные пакеты прикладных программ в составе Microsoft Excel 8.0 и StatPlus Pro 5.9.

Результаты

Биомеханические показатели ходьбы за три последовательных исследования представлены в таблице.

Длительность ЦШ в основной группе соответствовала медленной ходьбе в первом и втором исследованиях, в третьем она не отличалась от контроля. Длительность ПО в основной группе оказалась выше, чем в контрольной. Но значимые различия наблюдались только в первом исследовании для НК. При этом в первом и втором исследованиях была выявлена асимметрия между ОК и НК, которой уже не наблюдалось в третьем исследовании. Период ОО значимо различался для ОК и НК в первом и третьем исследованиях, а также для ОК и контроля во всех трех исследованиях. Период ДО в основной группе был значимо увеличен по сравнению с контролем во всех трех исследованиях. Несмотря на незначительные отличия, показатель НВДО достоверно асимметричен во всех трех исследованиях. Показатель ДЦШ в основной группе значительно уменьшен по сравнению с контролем также во всех трех исследованиях, как и СХ.

В первом и третьем исследованиях наблюдались значимые различия длительности ЦШ, симметрично для обеих сторон, и СХ ($p < 0,05$).

У обследованных пациентов наблюдался феномен «семенящей походки»: при почти нормальной длительно-

сти ЦШ, отмечена укороченная длина шага и, соответственно, низкая СХ. При снижении СХ показатель ПО увеличивается, ОО снижается и, соответственно, возрастает период ДО. Таким образом, биомеханику ходьбы после ЭП КС можно охарактеризовать как «ходьбу с малой длиной шага и симптомами разгрузки», которые имеют незначительную асимметрию.

Обсуждение

Полученные нами объективные данные демонстрируют феномен перераспределения функций [17], когда пораженная конечность имеет меньший ПО, чем здоровая, и, соответственно, период переноса увеличивается в первом случае и сокращается во втором. В третьем исследовании ПО ОК и НК существенно не различался. Выявленные особенности свидетельствуют как о положительной динамике процесса восстановления в целом, так и о нормализации временной структуры ЦШ. Однако следует подчеркнуть, что в нашем исследовании СХ и длительность ДО не восстанавливались через 3 мес после ЭП КС, что отмечалось и в других работах [15]. Данный результат указывает на необходимость дальнейшего изучения биомеханики ходьбы, в том числе в отдаленный период после ЭП КС.

В целом, полученные данные демонстрируют не столько специфические изменения, связанные с ЭП КС, сколько неспецифические. И прежде всего это уменьшение СХ. Можно утверждать, что все остальные изменения выступают в качестве опосредованного его проявления. Если принять во внимание практически нормальные значения ЦШ, становится понятным, что снижение СХ происходит почти исключительно за счет уменьшения длины шага. Поэтому для данного контин-

гента больных будет полезно использование различных упражнений, направленных на ее увеличение. При этом следует обратить особое внимание медицинского персонала на необходимость контроля динамических нагрузок, которые возрастают пропорционально длине шага.

Таким образом, критериями эффективности проводимой клинической реабилитации на основе объективных детерминант ходьбы можно считать уменьшение асимметрии при ходьбе, которое обеспечивает более благоприятное течение восстановительного периода.

Заключение

Для обоснованного выбора методов лечения и эффективных технологий реабилитации при многопрофильном, в том числе многоцентровом, ведении пациентов с патологией опорно-двигательной системы следует учитывать объективные показатели функции ходьбы.

В раннем восстановительном периоде ходьба больных после ЭП КС характеризуется снижением

Биомеханические показатели ходьбы до начала (1), в середине (2) и по окончании (3) курса реабилитации ($n=54$), $M \pm m$

Параметр	Номер исследования	ОК	НК	Контроль
Длительность ЦШ, с	1	1,35 $\pm$ 0,03 ^а	1,34 $\pm$ 0,03 ^а	
	2	1,29 $\pm$ 0,03 ^а	1,29 $\pm$ 0,03 ^а	1,06 $\pm$ 0,01
	3	1,22 $\pm$ 0,03 ^в	1,22 $\pm$ 0,03 ^в	1,06 $\pm$ 0,01
ПО, %	1	67,42 $\pm$ 0,88	69,92 $\pm$ 0,62 ^{* а}	
	2	66,30 $\pm$ 0,77	68,94 $\pm$ 0,75 [*]	62,25 $\pm$ 0,21
	3	66,08 $\pm$ 0,65	67,89 $\pm$ 0,68	62,73 $\pm$ 0,18
ОО, %	1	30,08 $\pm$ 0,63 ^а	32,56 $\pm$ 0,90 ^{* а}	
	2	31,06 $\pm$ 0,76 ^а	33,68 $\pm$ 0,78	37,29 $\pm$ 0,18
	3	32,07 $\pm$ 0,69 ^а	33,96 $\pm$ 0,64 [*]	37,75 $\pm$ 0,20
ДО, %	1	37,35 $\pm$ 1,17 ^а	37,36 $\pm$ 1,18 ^а	
	2	35,26 $\pm$ 1,11 ^а	35,26 $\pm$ 1,11 ^а	24,97 $\pm$ 0,36
	3	34,01 $\pm$ 1,02 ^а	33,94 $\pm$ 1,01 ^а	24,99 $\pm$ 0,36
НВДО, %	1	49,43 $\pm$ 0,53	50,79 $\pm$ 0,53 [*]	
	2	49,13 $\pm$ 0,46	51,03 $\pm$ 0,46 [*]	49,77 $\pm$ 0,08
	3	49,53 $\pm$ 0,37	50,64 $\pm$ 0,38 [*]	50,25 $\pm$ 0,08
ДЦШ, см	1		84,52 $\pm$ 3,60 ^а	
	2		89,12 $\pm$ 2,58 ^а	137,46 $\pm$ 2,05
	3		93,44 $\pm$ 2,51 ^а	
СХ, км/ч	1		2,37 $\pm$ 0,10 ^а	
	2		2,56 $\pm$ 0,10 ^а	4,66 $\pm$ 0,08
	3		2,85 $\pm$ 0,10 ^{в а}	

Примечания. ОК – оперированная конечность, НК – не оперированная конечность. В группе контроля: верхнее значение – для левой, нижнее – для правой ноги. * – $p < 0,05$ между ОК и НК; ^в – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем первого исследования; ^а – $p < 0,05$ по сравнению аналогичным показателем контрольной группы.

скорости, наличием симптоматики разгрузки и незначительной асимметрией показателей функции нижних конечностей. Короткий курс восстановительного лечения позволяет устранить асимметрию. В последующем необходимы мероприятия по восстановлению нормальной длины шага.

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Fryzowicz A, Murawa M, Kabacinski J, et al. Reference values of spatiotemporal parameters, joint angles, ground reaction forces, and plantar pressure distribution during normal gait in young women. *Acta Bioeng Biomech.* 2018;20(1):49-57.
2. Richards RE, Andersen MS, Harlaar J, van den Noort JC. Relationship between knee joint contact forces and external knee joint moments in patients with medial knee osteoarthritis: Effects of gait modifications. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Apr 28. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.011
3. Lim SY, Lee WH. Effects of pelvic range of motion and lower limb muscle activation pattern on over-ground and treadmill walking at the identical speed in healthy adults. *J Phys Ther Sci.* 2018 Apr;30(4):619-24. doi: 10.1589/jpts.30.619
4. Hinkel-Lipsker JW, Hahn ME. Coordinative structuring of gait kinematics during adaptation to variable and asymmetric split-belt treadmill walking — A principal component analysis approach. *Hum Mov Sci.* 2018 Apr 25;59:178-92. doi: 10.1016/j.humov.2018.04.009
5. Du J, Gerdman C, Linden M. Signal Quality Improvement Algorithms for MEMS Gyroscope-Based Human Motion Analysis Systems: A Systematic Review. *Sensors (Basel).* 2018 Apr 6;18(4). doi: 10.3390/s18041123
6. Alcalde GE, Fonseca AC, Boscoa TF, et al. Effect of aquatic physical therapy on pain perception, functional capacity and quality of life in older people with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017 Jul 11;18(1):317. doi: 10.1186/S13063-017-2061-X
7. Magaldi RJ, Staff I, Stovall AE, et al. Impact of resilience on outcomes of total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2019 Jun 12. doi: 10.1016/J.ARTH.2019.06.008
8. Tanaka R, Hayashizaki T, Taniguchi R, et al. Effect of an intensive functional rehabilitation program on the recovery of activities of daily living after total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Orthop Sci.* 2019 Jun 7. doi: 10.1016/J.JOS.2019.04.009
9. Stastny E., Trc T., Philippou T. Rehabilitation after total knee and hip arthroplasty. *Cas Lek Cesk.* 2016;155(8):427-32.
10. Hylkema TH, Stevens M, Selzer F, et al. Activity impairment and work productivity loss after total knee arthroplasty: a prospective study. *J Arthroplasty.* 2019 Jun 13. doi: 10.1016/J.ARTH.2019.06.015
11. Jennings JM, Loyd BJ, Miner TM, et al. A prospective randomized trial examining the use of a closed suction drain shows no influence on strength or function in primary total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2019 Jul;101-B(7 SUPPLE C):84-90. doi: 10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1420.R1
12. Chaparro-Cardenas SL, Lozano-Guzman AA, Ramirez-Bautista JA, Hernandez-Zavala A. A review in gait rehabilitation devices and applied control techniques. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2018 Nov;13(8):819-34. doi: 10.1080/17483107.2018.1447611. Epub 2018 Mar 25.
13. Королева СВ. Кинематическая нестабильность в патогенезе и лечении гонартроза: Монография. Саарбрюккен, Германия: Palmapium Academic Publishing; 2012. 261 с. [Koroleva SV. *Kinematicheskaya nestabil'nost' v patogeneze i lechenii gonartroza: Monografiya* [Kinematic instability in the pathogenesis and treatment of gonarthrosis: Monograph]. Saarbrücken, Germany: Palmapium Academic Publishing; 2012. 261 p. (In Russ.)].
14. Ahmed AR, Abd-Elkader SM, Al-Obathani KS. Effect of a 6-week rehabilitation program on gait parameters after total knee arthroplasty. *Saudi Med J.* 2010 Sep;31(9):1032-5.
15. Liebensteiner MC, Herten A, Gstöttner M, et al. Correlation between objective gait parameters and subjective score measurements before and after total knee arthroplasty. *Knee.* 2008 Dec;15(6):461-6. doi: 10.1016/j.knee.2008.07.001. Epub 2008 Aug 26.
16. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
17. Сковорцов ДВ. Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилметрия. Москва; 2007. 640 с. [Skvortsov DV. *Diagnostika dvigatel'noy patologii instrumental'nyimi metodami: analiz pokhodki, stabilometriya* [Diagnosis of motor pathology by instrumental methods: gait analysis, stabilometry]. Moscow; 2007. 640 p. (In Russ.)].

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.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за содействие в подготовке статьи врачу-физиотерапевту Е.Г. Торцевой (ОБУЗ «Ивановский областной госпиталь для ветеранов войн») и Д.В. Чиндилову (ООО «Нейрософт»).

Фосфопеническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости

Родионова С.С.¹, Снетков А.И.¹, Акиншина А.Д.¹, Булычева И.В.², Торгашин А.Н.¹, Гребенникова Т.А.³, Белая Ж.Е.³, Агафонова Е.М.⁴, Торопцова Н.В.⁴, Никитинская О.А.⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹127299, Москва, ул. Приорова, 10; ²115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ³117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; ⁴115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹10, Priorov St., Moscow 127299; ²23, Kashirskoye Shosse, Moscow 115478;

³11, Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036; ⁴34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Светлана Семеновна Родионова;
rod06@inbox.ru

Contact:

Svetlana Rodionova;
rod06@inbox.ru

Поступила 24.05.19

Гипофосфатемическая форма остеомалации, индуцированная опухолью, относится к редким заболеваниям, и ее диагностика представляет определенные сложности. Прежде всего это связано с небольшим размером опухоли и отсутствием локальных клинических симптомов. Наличие у взрослого пациента впервые выявленной гипофосфатемии в сочетании с гиперфосфатурией является признаком гипофосфатемической остеомалации опухолевого генеза. Представлено описание пациентки с опухолью верхней трети бедренной кости, секретирующей фактор роста фибробластов 23. После удаления опухоли фармакологическое лечение заключается в назначении препаратов кальция и активного метаболита витамина D до восстановления нормальной минеральной плотности кости.

Ключевые слова: остеомалация; фактор роста фибробластов 23; опухоль; гипофосфатемия; метаболические заболевания.

Для ссылки: Родионова СС, Снетков АИ, Акиншина АД и др. Фосфопеническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):708-712.

HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA INDUCED BY FGF23-SECRETING TUMOR OF THE LEFT FEMUR

Rodionova S.S.¹, Snetkov A.I.¹, Akinshina A.D.¹, Bulycheva I.V.², Torgashin A.N.¹, Grebennikova T.A.³, Belaya Zh.E.³, Agafonova E.M.⁴, Toroptsova N.V.⁴, Nikitinskaya O.A.⁴

Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia is a rare disease and its diagnosis presents certain difficulties. This is primarily due to small tumor size and to the absence of local clinical symptoms. Adult-onset newly diagnosed hypophosphatemia concurrent with hyperphosphaturia is a sign of tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia. The paper describes a female patient with fibroblast growth factor 23-secreting tumor of the upper third of the femur. After tumor removal, pharmacological treatment involves prescribing calcium supplements and active vitamin D metabolite until normal bone mineral density is restored.

Keywords: osteomalacia; fibroblast growth factor 23; tumor; hypophosphatemia, metabolic diseases.

For reference: Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):708-712 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-708-712

Остеомалация (ОМ) — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризуется избыточным накоплением остеоидной ткани вследствие нарушения процесса минерализации, вызванного недостаточным поступлением в организм кальция или фосфора. В зависимости от дефекта нарушения гомеостаза различают кальципеническую или фосфопеническую (ФП) формы ОМ.

Для диагностики и лечения большие трудности представляет ФП ОМ, которая может быть наследуемой или приобретенной. При наследуемой ФП ОМ нарушена реабсорбция фосфата в почечных канальцах. Так как транспорт фосфата через мембрану почечных канальцев на разных участках контролируется разными генами, выделяют следующие формы наследственных нарушений обмена фосфора: сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемическая ОМ, ауто-сомно-доминантное гипофосфатемическое поражение костей скелета, синдром Фанко-

ни, при котором нарушение транспорта фосфора в почечных канальцах сочетается с нарушением транспорта аминокислот и глюкозы.

Приобретенные формы ФП ОМ связаны или с недостаточным поступлением фосфата с пищей, или с наличием опухоли, которая секретирует фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23).

Приводим описание случая.

Пациентка Р., 29 лет, обратилась с жалобами на боль в костях и мышцах, особенно нижних конечностей, выраженную слабость, затрудняющую уход за собой, нарушение походки, снижение роста за последние 2 года на 6 см.

Считает себя больной в течение трех последних лет. Начало заболевания отметила на 7-м месяце беременности, когда без видимой причины стала беспокоить боль в крестцовом отделе позвоночника при движении. Боль вначале носила периодический характер, купирова-

лась самостоятельно после отдыха. После родов боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника стала постоянной и более интенсивной, появилась мышечная слабость, которая постепенно нарастала. Обследована в ревматологическом отделении республиканской больницы по месту жительства, где диагностирован ревматоидный артрит (РА), по поводу которого проводилась терапия без положительного эффекта. Прогрессирующая слабость и нарастающее нарушение походки стали основанием для направления пациентки в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где диагноз РА исключен и, на основании выявленного снижения уровня фосфора в крови, повышения концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), при сохранении в пределах нормы уровня общего и ионизированного кальция крови (табл. 1), диагностирована ФП ОМ.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) скелета в этот период выявлены двусторонние переломы боковых масс крестца, двусторонние переломы проксимального отдела бедренных костей, очаги асептического некроза в большеберцовых костях с двух сторон. По данным рентгеновской денситометрии (Dual-Energy X-ray absorptiometry — DXA) дефицит минеральной плотности кости (МПК) в шейке левой бедренной кости достигал $-2,9\text{ SD}$, в L_1-L_4 $-3,1\text{ SD}$ (Z-критерий). Выявленный дефицит МПК и множественные переломы были расценены как проявление ФП ОМ, и пациентке назначено лечение альфакальцитолом в комбинации с препаратами кальция и фосфора. Учитывая, что клиническая картина ФП ОМ проявилась в возрасте 29 лет, заподозрена связь заболевания с опухолью, секретирующей ФРФ-23. При генетическом исследовании мутаций в гене ФРФ-23 и патогенных мутаций нуклеотидных последовательностей не выявлено. Была выполнена сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc , которая также не позволила визуализировать опухоль. Выявленные при этом исследовании метаболические изменения в костях расценивались как проявление ОМ или гиперпаратиреоза (рис. 1).

Для продолжения поиска опухоли больная направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где ей выполнена сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом, которая позволила выявить опухоль в верхней трети левой бедренной кости (рис. 2) и подтвердить опухолевый генез фосфатурической остеомалиции. Окончательный диагноз после проведенного обследования был следующим: ФП ОМ опухолевого генеза, ФРФ-23-продуцирующая опухоль (фосфатурическая мезенхимальная опухоль) левой бедренной кости, множественные переломы костей таза, крестца, шейек бедренных костей.

Для хирургического удаления фосфатурической мезенхимальной опухоли левой бедренной кости пациентка поступила в ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

В предоперационном периоде последовательно выполнялась рентгенография левой бедренной кости (рис. 3), на которой опухоль не визуализировалась, компьютерная томография (КТ) нижних конечностей, на которой было отмечено интраканально расположенное округлое образование на границе верхней и средней трети левой бедренной кости (рис. 4). На МРТ всего тела в режимах DWIBS и STIR, кроме того, выявлялись очаги повышения интенсивности сигнала от костного мозга диафизов в средней трети левой бедренной кости и в диафизах обеих большеберцовых костей (рис. 5), которые были расценены как проявление метаболических нарушений.

Интраоперационно при помощи компьютерной навигации (рис. 6) был уточнен уровень внутриканально расположенной опухоли и произведена установка ориентира-спицы, после чего выполнена краевая резекция левой бедренной кости вместе с опухолью (рис. 7).

Характерная для фосфатурической мезенхимальной опухоли морфологическая картина: малая клеточность, редко расположенные в хондройдном матриксе овоидные одноклеточные клетки (а), грубодисперсное отложение кальция

Таблица 1 Результаты биохимических анализов крови и мочи (выполнены при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)

Показатель	Результат	Референсные значения
Кальций общий, ммоль/л	2,69	2,1–2,62
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,26	1,1–1,8
Фосфор, ммоль/л	0,67	0,8–1,45
ЩФ, Ед/л	462,4	35–129
ПТГ, пг/мл	43,6	15–65
Витамин D, нг/мл	27,24	30–100
Кальций суточной мочи, ммоль/л	1,9	2,5–7,5
Фосфор суточной мочи, ммоль/л	10,6	12–42

Примечание. ПТГ – паратгормон.



Рис. 1. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc пациентки с фосфатурической мезенхимальной опухолью. Признаки метаболических изменений в костной системе. Данных, свидетельствующих о наличии опухолевого процесса, не получено



Рис. 2. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом: выявлена нейроэндокринная опухоль верхней трети левой бедренной кости

с фестончатыми краями (б), отдельные хондроидные лакунарные структуры (в).

При морфологическом исследовании (рис. 8) «в межкостных пространствах в соединительнотканной строме выявлены фокусы малодифференцированных клеток округлой формы с умеренно выраженной атипией и узким ободком цитоплазмы», что стало основанием для диагноза: лимфопротеративное заболевание. При пересмотре готовых препаратов удаленной опухоли (другое лечебное учреждение) «скопления мелких клеток с гиперхромными круглыми ядрами между костных балок и неопластический остеогенез в виде мелкопетлистого остеоида» в совокупности с выявленной при иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли экспрессией виментина, p53, Ki-67 при отсутствии экспрессии CD-99, CD-56, синаптофизина и С-45» явилось основанием для диагноза: Остеосаркома, мелкоклеточный вариант строения, Grade 4.

Морфологическое заключение в том и другом варианте трудно было связать с рентгенологически выявленным генерализованным снижением МПК, наличием множественных перестроечных переломов, типичных для ОМ или остеопороза, и лабораторными признаками нарушения гомеостаза фосфора, поэтому микропрепараты были вновь пересмотрены. На основании морфологической картины («фрагмент опухоли представлен веретеновидными, эпителиоидными и полиморфными клетками с жировыми включениями с отсутствием митозов и наличием структуры разрушенной предсуществующей кости»), данных сцинтиграфии, МРТ и КТ, а также данных биохимического исследования крови диагностирована фосфатурическая мезенхимальная опухоль бедренной кости.

В послеоперационном периоде пациентка продолжила прием альфакальцидола и препаратов кальция, разгрузку с помощью двух костылей, прием фосфатов был отменен че-



Рис. 3. Рентгенограмма левой бедренной кости в двух проекциях. Опухоль не визуализируется



Рис. 5. МРТ всего тела в режиме DWIBS. Выявлены очаги повышения интенсивности сигнала от костного мозга диафизов в средней трети левой бедренной кости и в диафизах обеих большеберцовых костей



Рис. 7. Рентгенограмма левой бедренной кости после удаления опухоли



Рис. 4. Компьютерная томограмма левой бедренной кости. Визуализируется округлое интраканально расположенное образование на границе верхней и средней трети левой бедренной кости

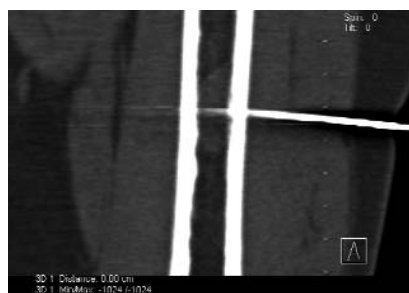


Рис. 6. Интраоперационная КТ. Установка ориентира-спицы в патологический очаг (фосфатурическую мезенхимальную опухоль)

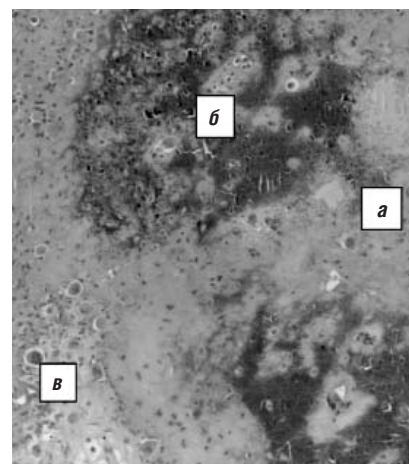


Рис. 8. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

рез неделю после операции. Уровни фосфора и ЩФ в крови пациентки нормализованы (табл. 2) через 2 мес после операции, к этому периоду практически исчезла боль в костях и мышечная слабость. Учитывая выраженный дефицит МПК, связанный с большим количеством накопленного неминерализованного остеоида, лечение альфакальцидолом и препаратами кальция было рекомендовано продолжить до полного восстановления МПК. Рентгеновская денситометрия рекомендована через 6 мес.

Обсуждение

ФП ОМ, индуцированная опухолью, относится к редким заболеваниям, и, хотя первый случай описан еще в 1947 г. R. McCance [1], ее диагностика представляет определенные сложности. Прежде всего, это связано с маленькими размерами опухоли, о которой пациент не догадывается, так как отсутствуют локальные клинические симптомы. По имеющимся данным, в 53% случаев опухоль находилась в различных костях скелета, в 45% случаев — в мягких тканях или даже внутрикожно [2]. Длительное существование боли в мышцах и суставах (в нашем случае — в крестцово-подвздошной области) нередко становится причиной ошибочного диагноза РА [3]. Прогрессирующая мышечная слабость, нарушение походки или боль в мышцах заставляют искать неврологические или даже психические расстройства [4].

Ответственным за развитие данного типа ФП ОМ является ФРФ-23, который экспрессируется опухолью [5]. В норме ФРФ-23 также присутствует в организме (синтезируется остеоцитами) и осуществляет регуляторное влияние на гомеостаз фосфатов. Его основная роль сводится к снижению уровня сывороточного фосфата (фосфотонин) [6]. ФРФ-23 в процессе эволюции приобрел и эндокринные функции (участвует в образовании активного метаболита витамина D). Ген ФРФ-23 первоначально был определен как ген аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита (autosomal dominant hypophosphatemic rickets — ADHR) [7]. Его роль при опухоли-индуцированной ОМ у человека была показана позже [8]. Регуляция уровня сывороточного фосфата осуществляется, главным образом, за счет контроля реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, в эпителии которых находятся Na-PO₄-котранспортеры 2a- и 2c-типов, экспрессия которых подавляется ФРФ-23. Также ФРФ-23 оказывает влияние на метаболизм витамина D. С одной стороны, он подавляет экспрессию Cyp27b1 (1 α -гидроксилаза), с другой — стимулирует экспрессию Cyp24 (24-гидроксилаза). Это разнонаправленное влияние снижает образование активной формы витамина D и усиливает инактивацию этой формы, что еще больше усугубляет дефицит фосфатов за счет снижения их всасывания в кишечнике.

Чрезмерная продукция ФРФ-23 опухолью приводит к тому, что при низком уровне фосфора крови и постоянно запредельно низкой его реабсорбции концентрация фосфора в моче достигает очень высокого уровня. В такой ситуации ни назначение активных метаболитов, ни использование препаратов фосфора не приводит к положительным сдвигам. В свою очередь, длительно существу-

ющая гипофосфатемия нарушает минерализацию, что приводит к ОМ и многочисленным перестроечным переломам и деформациям костей скелета.

Основанием для диагноза ФП ОМ является наличие гипофосфатемии в сочетании с гиперфосфатурией. В случае если этот тип ОМ выявляется впервые у взрослого, как у нашей пациентки, всегда требуется исключение ОМ, индуцированной опухолью, секретирующей ФРФ-23. Анализируя приведенный выше случай, следует отметить, что у пациентки очень поздно и только в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой впервые выполнено биохимическое исследование крови и мочи для оценки гомеостаза фосфора и кальция, хотя многочисленные низкоэнергетические переломы и мышечная слабость требовали исключения ОМ уже в начале заболевания. Как отмечалось выше, ФП ОМ может быть заподозрена только на основании выявленных гипофосфатемии и гиперфосфатурии, а уровень фосфора в крови и моче исследуется в любой лаборатории страны. Гораздо труднее выявить опухоль, которая не проявляется клинически. Проведение скрининг-теста (иммунологический метод) для определения ФРФ-23 не всегда оказывается успешным [9], что было продемонстрировано и в нашем наблюдении.

Что касается визуализации опухоли, то, как показало настоящее наблюдение, скintiграфия с ^{99m}Tc неэффективна. Более информативна скintiграфия с ^{99m}Tc тектронидом, но ее чувствительность зависит от наличия в опухоли рецепторов соматостатина, которые могут отсутствовать. Негативный ответ при скintiграфии с октреотидом отмечается у 30% пациентов [10]. В этих случаях для визуализации опухоли рекомендуется позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой.

После удаления опухоли, секретирующей ФРФ-23, фармакологическое лечение заключается в назначении препаратов кальция и активного метаболита витамина D [11]. Длительность лечения определяется периодом восстановления нормальной МПК, однако надо отметить, что работ, касающихся продолжительности этого периода, крайне мало. В одном исследовании продемонстрировано увеличение МПК на 111% в поясничном отделе позвоночника и на 97% в шейке бедренной кости через 4 мес после хирургического удаления опухоли. И хотя через 12 мес МПК в этих сегментах восстановилась, авторы полагают, что полного обратного развития нарушений минерализации к этому периоду не происходит, так как сохраняется дефицит МПК в костях предплечья [12].

Заключение

Таким образом, наш собственный опыт и данные литературы показывают, что при наличии выявленной впервые у взрослого ФП ОМ необходимо исключить ее связь

Таблица 2

Сравнение уровней фосфора и ЩФ в крови до и после оперативного удаления фосфатурической мезенхимальной опухоли

Показатель	Период			Референсные значения
	до операции	через 1 мес после операции	через 2 мес после операции	
Фосфор, ммоль/л	0,63	0,89	1,24	0,8–1,45
ЩФ, Ед/л	645	310	159	35–129

с фосфатурической мезенхимальной опухолью. Для визуализации этой опухоли, которая не проявляется клинически, имеет малые размеры и самую разную локализацию, необходима скинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом или позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

Настоящее наблюдение свидетельствует также о сложности морфологической диагностики фосфатурической мезенхимальной опухоли, что, прежде всего, связано с недостаточным знакомством патоморфологов с патологией, так как заболевание встречается редко. В то же время хирургическое удаление опухоли в комбинации с последующим приемом препаратов кальция и активного метаболита витамина D позволяет устранить все симптомы заболевания. Чем раньше будет установлена связь ОМ с фосфатурической мезенхимальной опухолью, тем меньше будет нарушена минерализация костей скелета и тем короче будет период восстановления нормальной структуры костной ткани после удаления опухоли.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Niemeier T, Leddy L, Bolster M. Insufficiency fracture associated with oncogenic osteomalacia. *JCR*. 2013 Jan;19(1):38-42. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827cd112
2. Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2000 Jan;29:117-24. doi: 10.1007/s002560050581
3. Lewiecki EM, Urig EJ, Williams RC Jr. Tumor-induced osteomalacia: lessons learned. *Arthritis Rheum*. 2008;(58):773-7. doi: 10.1002/art.23278
4. Teasell RW, Shapiro AP. Misdiagnosis of conversion disorders. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;(81):236-40. doi: 10.1097/00002060-200203000-00015
5. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;(18):53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006
6. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23. Нефрология. 2011;(4):11-20 [Dobronravov VA. A modern look at the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23. *Nefrologiya*. 2011;(4):11-20 (In Russ.)].
7. ADHR Consortium Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26:345-8. doi: 10.1038/81664
8. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6500-5. doi: 10.1073/pnas.101545198
9. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2055-61. doi: 10.1210/jc.2005-2105
10. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al. Localisation of esenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet*. 2002;359:761-3. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07846-7
11. Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001;2:175-86. doi: 10.1023/A:1010006811394
12. Shane E, Parisien M, Henderson JE, et al. Tumor-induced osteomalacia: clinical and basic studies. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1502-11. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.9.1502

Ответы на вопросы к статье
Ш. Эрдеса и А.В. Смирнова
«Технология диагностики
воспалительных изменений скелета
при анкилозирующем спондилите
по данным магнитно-резонансной
томографии»

(с. 684):

1 - А, Б

2 - В

3 - А

4 - Б

5 - Б

6 - А

Список основных мероприятий, проводимых Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» в 2020 г.

Дата уточняется — Профессорский форум «Проблемы последипломного профессионального образования в ревматологии»

Ярославль, Россия

17.04 — Научно-практическая конференция «Салиховские чтения», посвященная 100-летию образования ТАССР

Казань, Россия

Май — Форум ревматологов Приволжского федерального округа

Самара, Россия

28–29.05 — Общероссийская конференция с международным участием «Дерматологические проблемы в ревматологии»

Москва, Россия

10–11.09 — Дальневосточный Форум «Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии»

Хабаровск, Россия

23–24.09 — Образовательный курс для ревматологов при поддержке EULAR (находится на стадии одобрения в оргкомитете EULAR) — требуется предварительная регистрация (количество мест ограничено!)

Москва, Россия

24–26.09 — Евразийский конгресс ревматологов

Москва, Россия

10–11.12 — Межрегиональная научно-практическая конференция «Патология сосудов при ревматических заболеваниях»

Ярославль, Россия

11–12.12 — Форум ревматологов Сибирского федерального округа

Новосибирск, Россия

Декабрь — Насоновские чтения

Тула, Россия

Список основных мероприятий, проводимых ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» в 2020 г.

13–14.03 — XIX Всероссийская школа ревматологов им. В.А. Насоновой

Москва, Россия

29–31.10 — I Всероссийский конгресс «Скелетно-мышечная боль при аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваниях» и Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Москва, Россия

Список мероприятий, поддерживаемых Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов им. В.А. Насоновой»

26–27.03 — VIII Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 110-летию кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Нестеровские чтения»

Москва, Россия

22–24.04 — VII Российский Конгресс с международным участием по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета

Ярославль, Россия

18–19.09 — IV Международный конгресс Ассоциации ревмоортопедов

Москва, Россия

15–16.10 — Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2020

Санкт-Петербург, Россия

Международные мероприятия 2020 г.

18–21.02 — 64-я Ежегодная конференция Общества по изучению тромбозов и гемостаза (GTH)

Бремен, Германия

Февраль — 4-я Маастрихтская консенсусная конференция по тромбозам

Маастрихт, Нидерланды

05–07.03 — 6-й Всемирный конгресс по склеродермии

Прага, Чехия

11–13.03 — Международная конференция по изучению саркопии (ICFSR)

Тулуза, Франция

12–13.03 — 2-й Международный конгресс по дискуссионным вопросам по фибромиалгии

Берлин, Германия

13–14.03 — Обучающий курс, организованный Международной группой по изучению спондилоартритов (ASAS)

Брюссель, Бельгия

24–28.03 — Конгресс Американской академии ортопедической хирургии (AAOS-2020)

Орландо, США

25–27.03 — 12-й Европейский конгресс по системной красной волчанке

Брюгге, Бельгия

26–27.03 — Всемирный конгресс по изучению и ведению пациентов с болезнью «Междисциплинарный подход к изучению качества жизни при болевом синдроме»

Барселона, Испания

27–29.03 — Pres. Базовые курсы «Не мистифицируйте ревматические болезни у детей»

Куала-Лумпур, Малайзия

02–05.04 — Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO)

Барселона, Испания

15–19.04 — Международный конгресс по заболеваниям печени

Лондон, Великобритания

23–24.04 — 12-я конференция Европейского форума по антифосфолипидному синдрому

Белград, Сербия

30–03.05 — Конгресс Международной ассоциации по изучению научных проблем остеоартрита (OARSI)

Вена, Австрия

16–19.05 — 47-й Европейский конгресс общества по кальцификации тканей

Марсель, Франция

17–20.05 — Современные концепции в области протезирования суставов

Лас-Вегас, США

20–23.05 — 10-й Всемирный конгресс Института по изучению болей (WIP)

Рим, Италия

20–24.05 — 12-й Международный конгресс по аутоиммунитету

Афины, Греция

31.05–03.06 — 88-й конгресс Европейского общества по атеросклерозу

Женева, Швейцария

03–06.06 — Ежегодный Европейский конгресс ревматологов EULAR-2020

Франкфурт-на-Майне, Германия

06–08.06 — Европейский конгресс кардиологов

Амстердам, Нидерланды

10–12.06 — 21-й Конгресс Европейской федерации научных ассоциаций по ортопедии и травматологии

Вена, Австрия

25–27.06 — Конгресс по заболеваниям органов грудной клетки (Chest-Congress)

Болонья, Италия

06–08.07 — Ежегодная конференция научного общества по изучению кости

Манчестер, Великобритания

09–11.07 — 19-я Международная конференция по болезни Бехчета

Афины, Греция

04–08.08 — Всемирный конгресс международной ассоциации по изучению болей (IASP-2020)

Амстердам, Нидерланды

31.08–03.09 — 22-й ревматологический конгресс Азиатско-Тихоокеанской лиги

Киото, Япония

23–26.09 — 26-й Европейский конгресс по детской ревматологии

Прага, Чехия

30.09–03.10 — 41-й Всемирный конгресс по ортопедической хирургии и травматологии

Будапешт, Венгрия

Октябрь — Международный конгресс по спондилоартропатии

Гент, Бельгия

06–11.11 — Ежегодный конгресс Американской коллегии ревматологов (ACR)

Вашингтон, США

Памяти профессора Нины Николаевны Кузьминой (1929–2019)



24 октября 2019 г. ушла из жизни выдающийся российский детский ревматолог, профессор, доктор медицинских наук Нина Николаевна Кузьмина, много лет руководившая детской клиникой ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, один из старейших сотрудников Института.

Нина Николаевна родилась в г. Раменское Московской области 10 февраля 1929 г. В 1946 г. она поступила на педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института. Окончив институт с отличием в 1952 г., она обучалась сначала в ординатуре, а затем в аспирантуре на кафедре детских инфекций 2-го МГМИ им. Н.И. Пирогова на базе Детской городской клинической больницы №1 г. Москвы (ныне Морозовская ДГКБ), где состоялось ее становление как врача и ученого. В 1959 г. Нина Николаевна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Сердечно-сосудистые изменения при скарлатине в условиях ранней выписки из стационара и при лечении детей на дому».

Вся дальнейшая профессиональная жизнь Н.Н. Кузьминой связана с Институтом ревматологии, в котором она работала с момента его основания. Придя на должность младшего научного сотрудника в детскую клинику Института ревматологии в 1958 г., она была в числе первых сотрудников Института, тех людей, которые сформировали его лицо, стали славой и гордостью НИИР им. В.А. Насоновой. Будучи ученицей таких выдающихся ревматологов России, как А.И. Нестеров, В.А. Насонова, А.В. Долгополова, Нина Николаевна формировалась как ученый и врач вместе с формированием Института ревматологии. Ее биография отразила все этапы становления советской, а затем и российской ревматологии. Первоначально профессиональные интересы Н.Н. Кузьминой были связаны с изучением проблемы острой ревматической лихорадки (ревматизма,

по терминологии того времени) и хронической ревматической болезни сердца, что логично продолжило и упрочило направление научных исследований и практического врачебного опыта, заложенного в период работы над кандидатской диссертацией во время обучения в аспирантуре. В тот период истории нашей страны ревматизм был не только медицинской, но и социальной проблемой, причиной ранней инвалидизации и смерти множества людей молодого возраста. Результаты работы Н.Н. Кузьминой в этой области вылились в докторскую диссертацию «Первичный ревмокардит у детей», которая была защищена в 1975 г., а также отражены в монографиях «Ревматизм у детей» (1977) «Первичный ревмокардит у детей» (1978, в соавторстве с А.В. Долгополовой). Эти издания стали настольными книгами врачей, по которым осваивали азы своей профессии несколько поколений детских ревматологов. В том, что острая ревматическая лихорадка перестала быть массовым заболеванием в СССР/России, несомненный вклад профессиональных достижений профессора Н.Н. Кузьминой и их внедрения в повседневную клиническую практику. С ростом профессионального мастерства и научного авторитета шло восхождение Нины Николаевны по ступеням служебной лестницы. В 1980 г. Н.Н. Кузьмина становится заведующей лабораторией ревматических заболеваний детского возраста, в 1984 г. — получает звание профессора. В 1994 г. Н.Н. Кузьмина передала руководство лабораторией одному из самых талантливых своих учеников — А.В. Шайкову, но его безвременная кончина в 1998 г. заставила ее вновь встать во главе клиники еще на 10 лет.

С конца 70-х годов XX в. существенные изменения претерпела структура ревматических заболеваний детского возраста, и проблема хронических артритов стала наиболее актуальным направлением мировой ревматоло-

гии, как у взрослых, так и у детей. В числе тех, кто заложил основы изучения этой проблемы в СССР, была Н.Н. Кузьмина. По мере роста авторитета советской ревматологии в мире появилась возможность сотрудничества с учеными других стран, в том числе США, Германии, Финляндии. Крупными достижениями отечественной детской ревматологии, имевшими мировое значение, к которым непосредственно причастна профессор Н.Н. Кузьмина, стали большое международное исследование по разработке Восточно-Европейских критериев ювенильного ревматоидного артрита, начало изучения проблемы ювенильного анкилозирующего спондилита в детском возрасте, разработка научных основ реабилитации в детской ревматологии. Но, пожалуй, самое выдающееся достижение мирового уровня за этот период — начало большой серии международных клинических исследований базисных противовоспалительных препаратов в сотрудничестве советских и американских ученых. Исследования, проведенные под руководством E.J. Brewer, E.H. Giannini и Н.Н. Кузьминой, обеспечили внедрение в массовую клиническую практику препарата метотрексат, который произвел революцию в детской ревматологии и без которого современный врач просто не мыслит лечение различных форм ювенильного идиопатического артрита. Статья, опубликованная по результатам этих исследований в одном из самых авторитетных медицинских журналов в мире — *New England Journal of Medicine*, посвященная доказательству эффекта метотрексата при ювенильном ревматоидном артрите, до настоящего времени является одной из самых цитируемых в детской ревматологии, войдя в золотой фонд этой специальности.

Невозможно перечислить все достижения профессора Н.Н. Кузьминой. Всего ею было опубликовано в отечественной и зарубежной печати более 400 работ. Все выполненные ею исследования отличали глубина мысли, актуальность, тщательность и скрупулезность выполнения, точность и обоснованность выводов. Для окружающих ее сотрудников она являлась эталоном этичности в науке. Нину Николаевну всегда отличали чувство нового в науке, понимание перспектив того, что будет актуально и составит магистральное направление дальнейшего развития исследовательской мысли. В конце своей профессиональной карьеры Н.Н. Кузьмина стала основоположником в России ныне бурно развивающегося направления на стыке ревматологии и медицинской генетики — учения об аутовоспалении и аутовоспалительных заболеваниях. Написанная ею совместно с учениками монография «Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей» (2012) стала первым на русском языке и одним из первых в мире изданием по этой тематике, надолго определив направление изучения этой проблемы в России и странах ближнего зарубежья.

Н.Н. Кузьмина была не только выдающимся ученым, но и замечательным врачом, одним из самых авторитетных педиатров Москвы и России. При всех своих научных достижениях и регалиях Нина Николаевна на первое место ставила интересы маленького пациента и его родителей. Врачевание в высоком значении этого слова было смыслом ее жизни. Она могла найти подход к любому больному

ребенку, выбрать правильный тон и линию поведения с самыми проблемными родителями. При этом она всегда всячески поднимала в глазах родителей пациента авторитет лечащего врача, всегда с уважением и вниманием выслушивала мнение доктора, непосредственно работавшего с пациентом. Уроки Врача Н.Н. Кузьминой навсегда останутся в памяти сотрудников, которым посчастливилось работать с ней.

А еще Нина Николаевна была замечательным Учителем. Именно так — Учителем с большой буквы. Благодаря этому ей удалось создать свою школу в детской ревматологии в России. Ее ученики работают не только в НИИР им. В.А. Насоновой, но и во многих клиниках Москвы и России, а также в странах бывшего СССР. Ряд из них достигли высокого профессионального статуса, в том числе получили профессорское звание, руководят клиниками и отделениями. Все, кто учился у Н.Н. Кузьминой, помнят, как широко и щедро она дарила идеи, направлявшие научный поиск ее учеников. Именно так в детской клинической практике зародилось изучение исходов острой ревматической лихорадки и реабилитации этих пациентов, проблемы спондилоартритов в детском возрасте, склеродермии у детей и многие другие. Н.Н. Кузьмина была не просто руководителем диссертации, но наставником и другом своих учеников, поддержкой во всех сложностях и проблемах, причем не только научных. Многие ее ученики могут сказать, что если бы не забота и поддержка Нины Николаевны, то их диссертации, скорее всего, никогда не были бы завершены. У профессора Н.Н. Кузьминой учились не только ее непосредственные сотрудники. Ее многочисленные выступления на различных профессиональных форумах с ключевыми, программными докладами всегда привлекали внимание врачей, будили научную и клиническую мысль.

Много сил отдавала профессор Н.Н. Кузьмина общественной работе. Она была заместителем председателя Проблемной комиссии «Сердечно-сосудистые и коллагеновые заболевания у детей» Минздрава РСФСР, членом Президиума Ассоциации ревматологов России, председателем кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей, членом редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология». В 1987 г. она была избрана членом Постоянного комитета по педиатрической ревматологии Европейской антиревматической лиги (EULAR), в 1989 г. — почетным членом Болгарского ревматологического общества. Более 10 лет она являлась главным детским кардиоревматологом г. Москвы.

Высокие достижения Н.Н. Кузьминой были отмечены Почетным знаком «Отличник здравоохранения», медалями «Ветеран труда» и «850-летие Москвы», почетными грамотами Министерства здравоохранения и Российской академии медицинских наук. Она одной из первых награждена премией им. В.А. Насонов за выдающийся вклад в российскую ревматологию.

Такие люди, как Нина Николаевна Кузьмина, не умирают — они уходят в Историю. Образ Нины Николаевны навсегда сохранится в памяти ее пациентов, всех сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой как эталон Врача, Ученого, Учителя.