

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2020; 58(1)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

Т.В. Дубинина — к.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

T.V. Dubinina — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Иностранные члены редколлегии:

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

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia
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

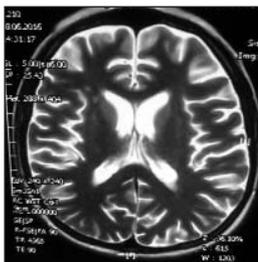


Фото на обложке:
Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Насонов Е.Л., Джумагулова А.С., Ткаченко Н.П., Каримова Э.Р., Молдобаева А.А., Жумакадырова А.Ж. «Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейропсихическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев)». МРТ головного мозга больной А.

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,
2020;58(1):1–118
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «БЕАН»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 18.02.2020
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

Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии	5
<i>Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Лида А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии	15
<i>Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И., Волков А.В., Таскина Е.А., Лида А.М.</i>	
Роль белков, связывающих жирные кислоты, в оценке поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом	22
<i>Пленкина Л.В., Симонова О.В., Попова С.В., Розина В.А.</i>	
Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные)	26
<i>Лебедева В.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И.</i>	
Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике	31
<i>Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А.</i>	
Клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с семейной средиземноморской лихорадкой, у детей в Армении.	37
<i>Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Тадевосян А.Э.</i>	
Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период	42
<i>Петров А.В., Крутиков Е.С., Гаффарова А.С., Петров А.А., Горлов А.А.</i>	
Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии	48
<i>Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А., Овсянникова О.Б., Гарзанова Л.А., Черкасова М.В., Алекперов Р.Т.</i>	
Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите. Результаты многоцентрового слепого плацебоконтролируемого исследования КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите)	55
<i>Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Сухарева М.Л., Лида А.М., Иванов А.В., Основина И.П., Щашкова О.В., Борисова С.В., Ларинский Н.Е., Израелян Ю.А., Афошин С.А., Бондаренко Т.П., Репчанская Э.А., Чернявская Л.А., Пулина С.П., Дармова Т.В.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I)	62
<i>Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лида А.М.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний	80
<i>Новикова А.М.</i>	

ОБЗОРЫ

Функциональная диспепсия и методы ее лечения	87
<i>Баранов С.А., Нечаев В.М., Шульпекова Ю.О., Супряга И.В., Курбатова А.А.</i>	
Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее	91
<i>Каратеев А.Е.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Использование хондропластики I плюснефалангового сустава по технике аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза для лечения пациентов с hallux rigidus: ближайшие результаты	97
<i>Нурмухаматов М.Р., Макаров М.А., Бялик Е.И., Бялик В.Е., Нестеренко В.А.</i>	
Отдаленные результаты консервативного лечения стрессовых переломов костей нижних конечностей	102
<i>Рязанцев М.С., Заритов А.Р., Афанасьев А.П., Майсигов М.Н., Магнитская Н.Е., Ильин Д.О., Логвинов А.Н., Фролов А.В., Королев А.В.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейropsychическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев)	106
<i>Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Насонов Е.Л., Джумагулова А.С., Ткаченко Н.П., Каримова Э.Р., Молдобаева А.А., Жумакадырова А.Ж.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Обновленные рекомендации ACR по ведению аксиального спондилоартрита	112
<i>Эрдес Ш.</i>	

ЮБИЛЕЙ

К 75-летию Вадима Ивановича Мазурова	117
--	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy 5
Solovyev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Lila A.M., Mazurov V.I., Nasonov E.L.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Degenerative and inflammatory hand joint changes in osteoarthritis according to magnetic resonance imaging 15
Kudinsky D.M., Smirnov A.V., Alekseeva L.I., Volkov A.V., Taskina E.A., Lila A.M.
- The role of fatty acid-binding proteins in evaluating kidney involvement in patients with ankylosing spondylitis 22
Plenkina L.V., Simonova O.V., Popova S.V., Rozjnova V.A.
- Evaluation of the modified combined glucocorticoid toxicity index in rheumatoid arthritis: preliminary data 26
Lebedeva V.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I.
- Infliximab tolerance in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. 31
Aronova E.S., Lukina G.V., Sigidin Ya.A.
- Clinical and genetic characteristics of familial Mediterranean fever-associated vasculitides in children of Armenia 37
Amaryan G.G., Sarkisian T.F., Tadevosyan A.E.
- Damage index changes in patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis over a five-year period 42
Petrov A.V., Krutikov E.S., Gaffarova A.S., Petrov A.A., Gorlov A.A.
- Comparative characteristics of the main phenotypes of systemic sclerosis changes. 48
Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A., Cherkasova M.V., Alekperov R.T.
- Evaluation of the efficiency and safety of magnet therapy for osteoarthritis.
Results of the multicenter blind placebo-controlled study COSMO
(Clinical Evaluation of Current Magnet Therapy for Osteoarthritis) 55
Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Sukhareva M.L., Lila A.M., Ivanov A.V., Osnovina I.P., Shchashkova O.V., Borisova S.V., Larinsky N.E., Israelyan Yu.A., Afoshin S.A., Bondarenko T.P., Repchanskaya E.A., Chernyavskaya L.A., Pupina S.P., Darmova T.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). 62
Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Calcium pyrophosphate crystal deposition disease as a risk factor for cardiovascular diseases 80
Novikova A.M.

REVIEWS

- Functional dyspepsia and its treatment methods 87
Baranov S.A., Nechaev V.M., Shulpekova Yu.O., Supryaga I.V., Kurbatova A.A.
- Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future 91
Karateev A.E.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Use of first metatarsophalangeal joint chondroplasty with the autologous matrix-induced chondrogenesis technique for the treatment of patients with hallux rigidus: immediate results 97
Nurmukhametov M.R., Makarov M.A., Byalik E.I., Byalik V.E., Nesterenko V.A.
- Long-term results of medical treatment for lower extremity stress fractures 102
Ryazantsev M.S., Zaripov A.R., Afanasyev A.P., Maysigov M.N., Magnitskaya N.E., Ilyin D.O., Logvinov A.N., Frolov A.V., Korolev A.V.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Efficiency of anti-B-cell therapy in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: a report of clinical cases 106
Koilubaeva G.M., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Nikishina N.Yu., Nasonov E.L., Dzhumagulova A.S., Tkachenko N.P., Karimova E.R., Moldobaeva A.A., Zhumakadyrova A.Zh.

INFORMATION

- Updated ACR guidelines for the management of axial spondyloarthritis. 112
Erdes Sh.

JUBILEE

- On the occasion of the 75th birthday of Vadim Ivanovich Mazurov 117

Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Попкова Т.В.¹, Лила А.М.^{1,3}, Мазуров В.И.², Насонов Е.Л.^{1,4}

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 ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
Евгений Львович Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 19.08.19

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. СКВ – прототип системной аутоиммунной патологии человека, относится к числу чрезвычайно гетерогенных заболеваний с точки зрения как клинических проявлений, так и генетической предрасположенности и механизмов патогенеза, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонализировать терапию. Несмотря на то что в XXI в. 15-летняя выживаемость при СКВ увеличилась до 85%, недостаточный контроль активности болезни, необходимость практически постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессивных препаратов приводят к накоплению необратимых (асссул) повреждений внутренних органов и, как следствие, снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности. Рассматриваются новые диагностические критерии СКВ (EULAR/ACR, 2019), современные рекомендации по терапии СКВ (EULAR, 2019) и новые возможности фармакотерапии СКВ, основанные на расшифровке механизмов иммунопатогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; классификационные критерии; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: NEW HORIZONS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Popkova T.V.¹, Lila A.M.^{1,3}, Mazurov V.I.², Nasonov E.L.^{1,4}

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by the overproduction of organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and by the development of immune-mediated inflammatory damage to internal organs. SLE is the prototype of a systemic human autoimmune disease; it is an extremely heterogeneous disease in terms of both clinical manifestations and a genetic predisposition and pathogenetic mechanisms, which often complicates the early diagnosis of the diseases and makes it impossible to personify therapy. Despite the fact that in the 21st century, the 15-year survival rate for SLE has increased up to 85%, the inadequate control of disease activity and the need for almost constant intake of glucocorticoids and immunosuppressive drugs result in the accrual of irreversible damages to internal organs and, as a consequence, in decreases in quality of life, disability, social maladaptation, and premature death. The paper considers the new 2019 EULAR/ACR diagnostic criteria for SLE, the contemporary 2019 EULAR recommendations for the management of SLE, and new pharmacotherapy options for this condition, which are based on the deciphering of the mechanisms of SLE immunopathogenesis.

Keywords: systemic lupus erythematosus; classification criteria; biological agents.

For reference: Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):5-14 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. СКВ – прототип системной аутоиммунной патологии человека, относится к числу чрезвычайно гетерогенных заболеваний с точки зрения как клинических проявлений, так и генетической предрасположенности и механизмов патогенеза, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонализировать терапию [3, 4]. Несмотря на то что в XXI в. 15-летняя выживаемость при СКВ увеличилась до 85%, недостаточный контроль активности болезни, необходимость практически постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) и имму-

носупрессивных препаратов приводят к накоплению необратимых (асссул) повреждений внутренних органов и, как следствие, снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности [5]. При этом «ранняя» летальность связана с активностью иммунопатологического процесса и инфекционными осложнениями, в то время как «поздняя» летальность – с сердечно-сосудистыми осложнениями, обусловленными атеросклеротическим поражением сосудов. Не менее чем у 10% пациентов с волчаночным нефритом (ВН) развивается терминальная почечная недостаточность, «полной» ремиссии достигают менее 50% пациентов, у половины из них развиваются обострения [6].

Это послужило основанием для объединения усилий ревматологов на международном уровне, которые увенчались разра-

боткой новых классификационных критериев СКВ (Европейской антиревматической лиги / Американской коллегии ревматологов – EULAR/ACR, 2019) [7], европейских [8] и национальных [9, 10], в том числе российских [2], рекомендаций по лечению СКВ и антифосфолипидного синдрома (АФС) [11], широкое внедрение которых в клиническую практику в перспективе должно существ-

венно повысить продолжительность и качество жизни у пациентов с СКВ.

Цель разработки новых классификационных критериев СКВ [7] была сфокусирована на улучшении диагностики этого заболевания у детей и взрослых (табл. 1). По чувствительности и специфичности они превосходят ранее разработанные критерии ACR 1997 г. [12] и SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г. [13]. Одним из важных отличий новых критериев является выделение «позитивности» по антинуклеарному фактору (АНФ) в качестве основного классификационного критерия СКВ как аутоиммунного заболевания, негативные результаты определения которого «исключают» диагноз СКВ [14–16]. При этом подчеркивается, что АНФ может обнаруживаться у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (тиреоидит, гепатит, рассеянный склероз и др.) и на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (антиконвульсанты, ингибиторы фактора некроза опухоли, антидепрессанты), а также что существует потенциальная возможность отрицательных результатов определения АНФ у пациентов с «достоверной» СКВ. Например, в международном исследовании, включавшем 1137 пациентов, впервые заболевших СКВ, «АНФ-негативность» зарегистрирована у 6,2% пациентов [15]. Метод непрямои иммунофлюоресценции (НИФ) с использованием эпителиальных клеток человека (HEp-2) рассматривается как «золотой стандарт» определения АНФ [17]. Настоятельно рекомендуется оценивать тип «ядерного свечения» АНФ, что позволяет получить важную информацию об «эпитопной» специфичности антител и тем самым повысить «диагностическую ценность» определения АНФ. В то же время следует обратить внимание на недостаточную стандартизацию метода НИФ [18]. В отношении совершенствования рациональной диагностики СКВ представляет интерес определение антител к белку 70 кДа, дающему «плотное мелкокрапчатое» (dense fine-speckled) свечение, обнаружение которых позволяет исключить диагноз СКВ и других заболеваний соединительной ткани [19]. Новым клиническим критерием СКВ является необъяснимая лихорадка, достоверно чаще выявляемая на ранней стадии заболевания, чем у пациентов с симптомокомплексом, «мимикрирующим» под СКВ [20]. По-прежнему важнейшее место в диагностике СКВ занимает выявление ВН классов III и IV с использованием биопсии почек [13]. Следует особо подчеркнуть, что новые критерии СКВ являются классификационными, а не диагностическими и в большей степени предназначены для научных, чем для клинических исследований. Хотя наличие АНФ – обязательное условие для постановки диагноза СКВ, нередко «позитивность» по нему является причиной «гипердиагностики» СКВ у пациентов с неспецифическими клиническими симптомами (фибромиалгия, артралгия, выраженная усталость, кожная сыпь и др.). Все это вместе взятое является мощным стимулом для поиска новых лабораторных диагностических биомаркеров СКВ, однако исследования в этом направлении еще не дали значимых для клинической практики результатов [21, 22].

В соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [23] в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуального плана терапии [24–27], целью которой является достижение состояния ремиссии (или низкой активности) [28–30] как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов (в том числе связанного с коморбидной

Таблица 1 Классификационные критерии СКВ [7]

Критерии включения			
Антинуклеарные антитела (АНА) в титре $\geq 1:80$ при использовании HEp-2 клеток или позитивные результаты эквивалентных методов			
↓			
При отсутствии критерия заболевание не может быть классифицировано как СКВ			
При обнаружении – используйте дополнительные критерии			
Дополнительные критерии			
Не рассматривайте критерии, если их обнаружение лучше объясняется другим заболеванием, а не СКВ			
Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев			
Достаточно хотя бы одного клинического критерия			
Критерии не обязательно должны присутствовать одновременно			
В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным «весом»			
<i>Клинические домены и критерии</i>	<i>Вес</i>	<i>Иммунологические домены и критерии</i>	<i>Вес</i>
<i>Конституциональные</i>		Антифосфолипидные антитела	2
Лихорадка	2	Антитела к кардиолипину, или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, или волчаночный антикоагулянт	
<i>Кожные</i>		<i>Белки комплемента</i>	
Алопеция	2	Снижение C3 или C4	3
Язвы в полости рта	2	Снижение C3 и C4	3
Подострая или дискоидная волчанка	6		
<i>Артрит</i>		<i>Высокоспецифичные антитела</i>	
Или синовит, характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов, или болезненность ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 мин	6	Антитела к двуспиральной ДНК	6
		Антитела Sm	6
<i>Неврологические</i>			
Делирий	2		
Психоз	3		
Судороги	5		
<i>Серозит</i>			
Плевральный или перикардальный выпот	5		
Острый перикардит	6		
<i>Гематологические</i>			
Лейкопения	3		
Тромбоцитопения	4		
Аутоиммунный гемолиз	4		
<i>Почечные</i>			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 ч	4		
Биопсия почек: классы II или V нефрита	8		
Биопсия почек: классы III или IV нефрита	10		
Общий счет			
↓			
Классифицировать заболевание как СКВ при наличии 10 или более критериев			

патологией). При этом необходимо принимать во внимание, что «плохое самочувствие» пациентов с СКВ (усталость, боль и др.) не всегда связано с активностью заболевания и может требовать специальных подходов к симптоматическому лечению, а не интенсификации иммуносупрессивной терапии [31].

Приверженность ревматологов длительному назначению гидроксихлорохина (ГХ) основана на его «плейотропных» механизмах действия, находящихся свое отражение в доказанной эффективности в отношении некоторых органных проявлений (поражения кожи, суставов), а также снижении концентрации липидов, гипергликемии, антитромботических, антисклеротических и антиинфекционных эффектах. Результатом этого является снижение риска необратимых органных повреждений [32, 33]. При отсутствии противопоказаний ГХ должны назначаться всем пациентам с СКВ, рекомендуемая безопасная в отношении риска офтальмологических осложнений доза препарата не должна превышать 0,5 мг/кг [34].

Благодаря глобальному действию на патогенетические механизмы воспаления и нарушения иммунорегуляции ГК продолжают занимать центральное место в лечении СКВ, особенно при тяжелом течении заболевания [35, 36]. Однако длительный пероральный прием ГК даже в низких дозах ($\leq 7,5$ мг/сут) приводит к накоплению необратимых органных повреждений [37] и развитию широкого спектра других нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [32, 38]. Примечательно, что в реальной клинической практике назначаемая врачом начальная доза ГК нередко не соответствует активности болезни и приводит к «перелечиванию» пациентов [39]. Установлено, что органный патология у пациентов с СКВ (например, прогрессирование поражения почек) значительно лучше контролируется иммуносупрессивными препаратами, чем ГК [32, 40]. Поэтому одним из важнейших «трендов» современной ревматологии в контексте фармакотерапии СКВ является разработка «безглюкокортикоидных» программ лечения пациентов [41–43], по крайней мере для поддержания ремиссии [26, 32].

Применение иммуносупрессивных препаратов: азатиоприна (АЗА), метотрексата (МТ), микофенолата мофетила (МФМ), реже лефлуномида (ЛЕФ) и циклоспорина (ЦсА) — у больных СКВ весьма эффективно в отношении широкого спектра «внепочечных» проявлений заболевания и, что немаловажно, характеризуется стероидосберегающим эффектом [24].

Разработка белимуаба (БЛМ) — первого генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), специально созданного для лечения СКВ, — рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии в XXI в. [44–46] и служит ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины [47]. Напомним, что расширение представлений о роли В-клеток в иммунопатогенезе СКВ [48, 49] привлекло внимание к изучению В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек BAFF (B cell-activating factor), известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), который относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [50, 51]. БЛМ, представляющий собой человеческие моноклональные антитела (МАТ) к BAFF, предотвращает его взаимодействие с соответствующими клеточными

рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности — синтеза аутоантител, «выживаемости» В-клеток, локализованных в герминальных центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза «провоспалительных» цитокинов (интерлейкин 21 — ИЛ21, ИЛ17 и др.) [51]. Длительное применение БЛМ при СКВ способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органных повреждений, позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК [52–55].

В лечении ВН условно выделяют фазы индукции и поддерживающей терапии [56, 57]. Выбор лекарственных препаратов зависит от гистологического класса нефрита и клинической активности СКВ. Индукционная фаза ВН характеризуется интенсивным режимом лечения не менее 6–12 мес. ГК назначаются в подавляющей дозе: $\geq 0,5$ мг/кг и в виде пульс-терапии. Для индукционной терапии ВН (классы III и IV) применяют режим Euro-Lupus, включающий низкую дозу циклофосфамида (ЦФ; 6 пульсов в течение 2 нед в фиксированной дозе 500 мг) [58], который не уступает по эффективности режиму, предложенному NIH (The National Institutes of Health) — 750 мг/м² ежемесячно каждые 3 мес. В настоящее время в лечении ВН все более важное место занимают МФМ и ингибиторы кальциневрина, не уступающие по эффективности ЦФ (или превосходящие его) и более безопасные в отношении НЛР [59–61]. Напомним, что МФМ — иммуносупрессивный препарат, механизм действия которого связан с обратимой ингибацией фермента инозин-5-монофосфат-дегидрогеназы, участвующего в синтезе (*de novo*) гуанин нуклеотидов и 2-деоксирибонуклеотида. В опытах *in vitro* было показано, что МФМ обладает способностью подавлять синтез широкого спектра «провоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов (ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10, интерферона γ — ИФН γ , фактора некроза опухоли α — ФНО α) лимфоцитами человека [62]. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентов с СКВ, получающих лечение МФМ, отмечается снижение уровня ИФН типа I, который, как будет обсуждено ниже, занимает центральное место в иммунопатогенезе СКВ. Механизмы действия ингибиторов кальциневрина (ЦсА, такролимус, волкостпорин) заключаются в предотвращении транслокации фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T-cells), что приводит к ингибации активации Т-клеток (снижение синтеза ИЛ1, ИФН γ , ИЛ6, ИЛ10), подавлению функции В-клеток (синтез аутоантител и «переключение» их изоформ) [63]. Кроме того, ингибиторы кальциневрина обладают способностью улучшать функцию почек за счет стабилизации подоцитов, подавления пролиферации мезангиальных клеток и снижения протеинурии. Использование ингибиторов кальциневрина в комбинации с МФМ составляет основу так называемой «мультиадресной» терапии ВН, которая представляет собой комбинированное применение препаратов с различными (возможно, «синергичными») механизмами действия, что, как полагают, позволяет использовать их в более низких дозах и тем самым повысить безопасность терапии. У пациентов с ВН продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии такролимусом (4 мг/сут), МФМ (1 г/сут) и ЦФ, по сравнению с монотерапией ЦФ (0,5–1,0 г/м²)

[64]. Комбинированный прием низких доз такролимуса и МФМ позволяет снизить протеинурию у 2/3 пациентов с ВН без необходимости применения ГК [65]. «Мультиадресная» терапия может иметь особое значение в индукционной фазе, в то время как ее преимущества менее очевидны при поддерживающей терапии [66].

Представляют интерес данные о том, что у пациентов с ВН с терминальной стадией почечной недостаточности трансплантация почки вполне реальна, так как выживаемость трансплантата при СКВ не отличается от других заболеваний, и более предпочтительна по сравнению с гемодиализом в отношении выживаемости пациентов [67].

Важное место в лечении ВН занимает анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (РТМ) – химерными МАТ к CD20-мембранному белку В-клеток [68, 69]. При рефрактерном течении ВН (классы III–IV) рекомендуется применение РТМ и ингибиторов кальциневрина, в фазе поддерживающей терапии используются АЗА (2 мг/кг) и МФМ (1–2 г/сут), дозу ГК следует снизить до 2,5–5,0 мг/сут. Обязательно проводится терапия ГХ, ингибиторами ангиотензина II или ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Следует отметить, что МФМ, вероятно, превосходит АЗА в отношении профилактики обострений в период поддерживающей терапии [40, 64]. Предварительные результаты, полученные в рамках протокола «Rituxilup», свидетельствуют о возможности индуцировать ремиссию ВН с использованием РТМ и МФМ без применения пероральных ГК [70]. При ВН (класс V) рекомендуется назначение высоких доз ГК в комбинации с МФМ или ингибиторами кальциневрина, ангиотензина II или АПФ. При наиболее прогностически неблагоприятной форме ВН с «полунуниями» рекомендуется проведение комплексной интенсивной терапии, включающей плазмаферез, пульс-терапию, РТМ [64]. Обсуждается возможность экспериментальной терапии, например экулизумабом (Солирис), представляющим собой МАТ к C5a-компоненту комплемента, который с успехом применяется для лечения заболеваний, связанных с активацией комплемента (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемолитико-уремический синдром и др.) [71]. Тромботическая микроангиопатия – характерная патология почек при катастрофическом АФС – требует назначения антикоагулянтов, пульс-терапии, экулизумаба, проведения плазмафереза [72].

Необходимость разработки инновационных подходов к лечению СКВ связана с неудовлетворенностью врачей-ревматологов эффективностью как терапевтических программ фармакотерапии этого заболевания, так и отдельных лекарственных препаратов [25, 26, 73]. Эффективность стандартной терапии ВН (<50% пациентов) и в отношении «внепочечных» проявлений СКВ (<40%) остается неудовлетворительной.

Прогресс фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и иммунологии способствовал расшифровке механизмов иммунопатологии СКВ, что послужило теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии заболевания. К ним относятся блокирование альтернативных молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета: цитокины [4] и ИФН типа I и II [74, 75], компоненты комплемента [71], «регуляторы» иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы [76], внутриклеточные сигнальные пути, мо-

дулирующие активность цитокинов [77, 78], патологическая активация В-клеток [79] и плазматических клеток [80], трансплантация мезенхимальных стволовых клеток [81], активация Т-регуляторных клеток (T_{рег}) [82, 83] и многие другие.

С точки зрения перспектив фармакотерапии СКВ особый интерес представляет направление фундаментальных исследований, определяющееся как «репозиционирование существующих лекарств для новых терапевтических целей (drug repurposing)» [84]. С медицинской точки зрения «репозиционирование лекарств» дополняется клиническими исследованиями, связанными с применением лекарственных препаратов «вне инструкции» (off-label), т. е. «по показаниям в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции пациентов, не упомянутой в утвержденной инструкции». Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство препаратов с успехом начали применяться при СКВ именно по незарегистрированным показаниям, и лишь в дальнейшем некоторые из них получили официальное разрешение регуляторных органов. Ярким примером успешной реализации этого направления является РТМ, который «пришел» в ревматологию из гематологии (лечение неходжкинских лимфом) и официально зарегистрирован только для лечения ревматоидного артрита (РА) и системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, но с большим успехом применяется при СКВ в реальной клинической практике [85]. Отрицательные результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) [86] и LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) [87] связывают с несовершенством протоколов и индексов, используемых для оценки эффекта лечения [88]. В связи с этим следует обратить внимание на то, что в РКИ фазы II БЛМ также не были достигнуты планируемые результаты [89], что потребовало разработки специального протокола, учитывающего характеристики пациентов (исходная высокая иммунологическая активность), времени оценки результатов терапии и нового индекса эффективности терапии СКВ – SRI (SLE responder index) [90], который в настоящее время является общепринятым при проведении РКИ новых лекарственных препаратов для лечения СКВ [91]. В многочисленных клинических исследованиях и материалах регистров была продемонстрирована эффективность терапии РТМ у пациентов с тяжелым течением СКВ, резистентным к стандартной терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами: ВН, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения), нейropsychические проявления, АФС (в том числе катастрофический), синдром активации макрофагов, легочные геморрагии, волчаночный миокардит, тяжелое поражение кожи [92]. Примечательно, что у пациентов с СКВ, у которых имела место резистентность к РТМ, весьма эффективными оказались другие анти-В-клеточные препараты (окрелизумаб и офатумумаб) [93, 94], обладающие более низкой иммуногенностью или более выраженной цитотоксичностью в отношении деpleции В-клеток.

Большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ («двойная» анти-В-клеточная терапия) с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Полагают, что частично «перекрещивающиеся» механизмы действия РТМ и БЛМ

и увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после введения РТМ [95] обосновывают целесообразность применения БЛМ для поддержания эффекта терапии РТМ [96–101]. Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной» анти-В-клеточной терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ (n=54), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 больным проводилась комбинированная терапия РТМ и БЛМ [102, 103]. Лечение РТМ и БЛМ и их комбинацией у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания, уровня антител к двуспиральной ДНК и повышению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органических повреждений. В настоящее время инициирована серия исследований, результаты которых позволят оценить истинное место «двойной» анти-В-клеточной терапии в лечении СКВ (табл. 2)

Другое перспективное направление фармакотерапии СКВ связано с адаптацией широко применяемого в ревматологии лекарственного препарата устекинумаба (УСТ), представляющего собой МАТ к общей (р40) субъединице «провоспалительных» цитокинов ИЛ12 и ИЛ23 [104] и зарегистрированного для лечения псориаза, псориатического артрита (ПсА) и болезни Крона. Получены многочисленные данные, свидетельствующие об участии ИЛ12 и ИЛ23 (а также ИЛ17) в патогенезе СКВ, а именно – патологической активации Th1- и Th17-типов иммунного ответа и гиперпродукции аутоантител В-клетками [104–107]. По данным РКИ фазы II, лечение УСТ (6 мг/кг внутривенно, затем 90 мг подкожно каждые 8 нед) ассоциировалось с достоверным снижением активности СКВ (индекс SRI-4) по сравнению с ПЛ (p=0,006) [108, 109]. Описана пациентка с псориазом и рефрактерным ВН, у которой на фоне лечения МАТ к ИЛ17А секукинумабом отмечена положительная динамика поражения почек [110]. В то же время при псориазе лечение УСТ может приводить к развитию «парадоксальных» НЛР, включая аутоиммунную патологию (кожная красная волчанка и нефрит) [111, 112], что может быть связано с нарушением баланса между синтезом Th1- и Th17-цитокинов. Следует подчеркнуть, что развитие «волчаночноподобных» аутоиммунных реакций – хорошо известное осложнение лечения ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНОα [113].

Среди новых «патогенетических» мишеней для лечения СКВ особое внимание привлекает ИФН типа I, гиперпродукции которого придают фундаментальное значение в иммунопатогенезе этого заболевания [74, 75]. Установлено, что при СКВ нуклеиновые кислоты, высвобождающиеся из подвергнутых апоптозу клеток и в процессе образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps), активирует плазмощитоидные дендритные клетки (ДК), синтезирующие ИФН типа I (а также ИФН типа III), который, в свою очередь, стимулирует ми-

елоидные ДК, вызывающие активацию Th1-, Th17- и В-клеток, в отношении синтеза «провоспалительных» цитокинов и аутоантител и ингибируют активность T_{рег}. Кроме того, ИФН типа I способствует цитотоксичности макрофагов и естественных киллерных клеток и, в целом, поддерживает развитие и хронизацию воспаления за счет механизмов «обратной связи». Это послужило основанием для клинического изучения эффективности МАТ, в частности анифролумаба (АНИФ) – полностью человеческого МАТ (IgG-1κ) к рецепторам ИФН типа I, которые блокируют сигнализацию, опосредованную ИФНα и ИФНβ [114]. В исследовании II фазы (MUSE) [115–117], в которое вошли пациенты с СКВ, применение АНИФ (300 и 1000 мг каждые 4 нед внутривенно) приводило к снижению активности заболевания (SIR-4 и SLEDAI-2K), положительной динамике поражения кожи по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Erythema tosus Disease Area and Severity Index), в меньшей степени артрита, позволило снизить дозу ГК и частоту обострений заболевания по сравнению с ПЛ. Большая эффективность терапии отмечалась у пациентов с базальной гиперэкспрессией ИФН-стимулированных генов (IFN-stimulated genes – IFNGS) – одного из первых биомаркеров, который начал с успехом применяться в РКИ для «первичной» стратификации пациентов в отношении предполагаемой эффективности (или резистентности) терапии. Примечательно, что лечение АНИФ приводит к снижению концентрации BAFF, который, как уже отмечалось, является терапевтической мишенью для БЛМ. Получены положительные результаты РКИ фазы III – TULIP I [118] и особенно TULIP II (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway) [119], в которые включено около 1000 пациентов с СКВ. Хотя в РКИ TULIP I на фоне лечения АНИФ «первичная» конечная точка (динамика индекса SRI-4) по сравнению с ПЛ достигнута не была, отмечена эффективность в отношении важных «вторичных» конечных точек, а именно – снижение дозы ГК, значений индексов CLASI и BICLA (British Isles Lupus Assesment Group-based composite lupus assessment). В РКИ TULIP 2 на фоне лечения АНИФ (300 мг 1 раз в 4 нед внутривенно) отмечены достоверная положительная динамика BICLA – «первичная» конечная точка (p=0,0001), снижение дозы ГК (p=0,014), индекса CLASI (p=0,004), а также тенденция к снижению частоты обострений в течение года наблюдения (p=0,08).

С изучением клинических эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано новое направление фармакотерапии СКВ. Речь идет о расшире-

Таблица 2 Планируемые исследования «двойной» анти-В-клеточной терапии при СКВ

Исследование	Фаза	Заболевание	Терапия	Оценка эффективности
BLISS-BELIEVE	III	СКВ (n=200)	БЛМ + РТМ + ПЛ против БЛМ + РТМ против БЛМ + ПЛ (1:2:1)	Контроль заболевания (Clinical SLEDAI-2K <2)
BEAT-LUPUS	II	СКВ (n=50)	РТМ + БЛМ РТМ + ПЛ	Динамика анти-дсДНК (52 нед)
SYNBloSe	II	ВН (n=16)	БЛМ + РТМ	Уменьшение концентрации патогенных антител (24 нед), клинический эффект SLEDAI, LLDAS

Примечание. SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, LLDAS – Lupus Low Disease Activity State, ПЛ – плацебо, анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК.

нии показаний к применению низкомолекулярных химически синтезированных «таргетных» препаратов, в основе иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов которых лежит модуляция JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) -зависимой сигнализации цитокинов [77, 78]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при СКВ является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ12, ИЛ23, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. [120]. Напомним, что сигнализация ИФН типа I регулируется Янус-киназами – JAK1/ТYK, ИЛ12, ИЛ23 и ГМ-КСФ – JAK2/ТYK2, ИЛ6 – JAK1/JAK2/ТYK2, ИЛ2, ИЛ15, ИЛ21 – JAK1/JAK3. Ингибитор JAK3/JAK1 тофацитиниб (ТОФА) и ингибитор JAK1/JAK2 барицитиниб (БАРИ) зарегистрированы для лечения РА, а ТОФА – и ПсА. В рамках концепции о наследственных аутовоспалительных заболеваниях – моногенных интерферопатиях типа I [синдром Aicardi–Goutieres, «ознобленная» (chilblain) красная волчанка и др.] и приобретенных опосредованных

ИФН типа I аутоиммунных заболеваниях [121, 122], наиболее ярким представителем которых является СКВ, – особое значение могут иметь «антиинтерфероновые» эффекты ингибиторов JAK. Недавно продемонстрирована эффективность БАРИ при синдроме Aicardi–Goutieres [123], а ТОФА – при семейной «ознобленной» волчанке [124, 125], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes). Предварительные результаты свидетельствуют о быстрой положительной динамике клинических проявлений артрита и кожной сыпи у пациентов с СКВ на фоне лечения ТОФА [126]. В РКИ фазы II у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения БАРИ [127] продемонстрирована положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с ПЛ (p=0,04) и индекса SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B, а также показателей PGA (Physician's Global Assessment; p=0,02).

В заключение необходимо подчеркнуть, что характерной особенностью СКВ, во многом определяющей неблагоприятный прогноз заболевания, является высокий риск коморбидной патологии (ускоренное атеросклеротическое поражение сосудов, инфекции, остеопороз, психические расстройства и др.), связанный как с традиционными факторами риска, так и с недостаточно контролируемой активностью иммунопатологического процесса, а также осложнениями лекарственной терапии. Учитывая структуру летальности у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение коморбидных заболеваний имеют не менее важное значение для улучшения прогноза у пациентов с СКВ (табл. 3), чем «патогенетическая» иммуносупрессивная терапия.

Таблица 3 Рекомендации по профилактике коморбидных заболеваний при СКВ [24]

Коморбидная патология	Рекомендации
Сердечно-сосудистая патология	<p>Контроль кардиоваскулярных факторов риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> – прием статинов при наличии гиперлипидемии или эзетимида (селективный ингибитор абсорбции холестерина) – при риске миотоксичности статинов; – прием ингибиторов АПФ при АГ; – отказ от курения; – прием ГХ; – оптимизация терапии ГК
Инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг на латентную инфекцию (туберкулез, гепатит С и гепатит В, ВИЧ) • Вакцинация против гриппа, пневмококка, вируса папилломы человека (молодые женщины со стабильной неактивной СКВ) • Профилактический прием триметоприма-сульфаметоксозола у пациентов с низким содержанием CD4+ клеток (<0,2 • 10⁹/л) • Профилактический прием фторхинолонов у пациентов с нейтропенией (<0,5 • 10⁹/л) • Оптимизация иммуносупрессивной терапии
Злокачественные новообразования	<ul style="list-style-type: none"> • При СКВ отмечено увеличение частоты гематологических опухолей (неходжкинская лимфома), рака легкого, печени и шейки матки • Необходимо проведение скрининга для раннего выявления опухолей • Показана вакцинация против вируса папилломы человека
Остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> • Нефармакологические методы: <ul style="list-style-type: none"> – снизить потребление кофеина и алкоголя; – прекратить курение; – физические упражнения не менее 30 мин в день; – адекватное потребление белка; – использование протекторов тазобедренного сустава при риске потерь равновесия; – физиотерапия и лечебная физкультура • Фармакологические методы: <ul style="list-style-type: none"> – прием витамина D и препаратов кальция; – лечение бисфосфонатами или деносуабом (mAT к RANKL) при риске переломов; – лечение терипаротидом (рекомбинантный паратиреоидный гормон человека) при развитии переломов несмотря на лечение бисфосфонатами <p>Глюкокортикоидный остеопороз – прием бисфосфонатов при лечении ГК в дозе >7,5 мг/сут в течение >3 мес</p>

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
2. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-41 [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41 (In Russ.)].
3. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
4. Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000
5. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
6. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(6):1432-41. doi: 10.1002/art.39594
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
9. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
10. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL), Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) – Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1549-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
11. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
12. Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
13. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
14. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res*. 2018;70:428-38. doi: 10.1002/acr.23292
15. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902. doi: 10.1002/acr.23712
16. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct 19;102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
17. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
18. Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, Rovin BH. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:911-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212599
19. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(10):1051-9. doi: 10.1177/0961203317692437
20. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, et al. Brief report: How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):91-8. doi: 10.1002/art.40674
21. Qi S, Chen Q, Xu D, et al. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(10):1582-90. doi: 10.1177/0961203318773643
22. Nicolaou O, Kousios A, Hadjisavvas A, et al. Biomarkers of systemic lupus erythematosus identified using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *J Cell Mol Med*. 2017;21(5):993-1012. doi: 10.1111/jcmm.13031
23. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
24. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
25. Dömer T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
26. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
27. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):191-6 [Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):191-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-191-196
28. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
29. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
30. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-21 [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):218-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
31. Felten R, Sagez F, Gavand PE, et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. *Lupus Sci Med*. 2019 Jan 10;6(1):e000303. doi: 10.1136/lupus-2018-000303

32. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and anti-malarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):482-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527
33. Floris A, Piga M, Mangoni AA, et al. Protective effects of hydroxychloroquine against accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Mediat Inflamm*. 2018 Feb 18;2018:3424136. doi: 10.1155/2018/3424136
34. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
35. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47. doi: 10.1038/nri.2017.1
36. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgereit F. Glucocorticoids – all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol*. 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
37. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, et al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000157. eCollection 2016. doi: 10.1136/lupus-2016-000157
38. Sciascia S, Mompean E, Radin M, et al. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review of randomized control trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(6):519-24. doi: 10.1007/s40261-017-0518-z
39. Ruiz-Irastorza G, Garcia M, Espinosa G, et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: an observational study from the RELES cohort. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000153. doi: 10.1136/lupus-2016-000153
40. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(10):1801-15. doi: 10.3899/jrheum.160041
41. Lightstone L, Doria A, Wilson H, et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002
42. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevez B, Lazaro E, et al. Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102359. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102359
43. Little J, Parker B, Lunt M, et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the systemic lupus international collaborating clinics inception cohort. *Rheumatology*. 2018;57:677-87. doi: 10.1093/rheumatology/kex444
44. Davidson A. Targeting BAFF in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):732-9. doi: 10.1016/j.coi.2010.09.010
45. Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol*. 2012;30:69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
46. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
47. Jackson SW, Davidson A. BAFF inhibition in SLE-Is tolerance restored? *Immunol Rev*. 2019;292(1):102-19. doi: 10.1111/imr.12810
48. Yap DYH, Chan TM. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis – role in pathogenesis and effect of immunosuppressive treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24). doi: 10.3390/ijms20246231
49. Hamilton JA, Hsu HC, Mountz JD. Autoreactive B cells in SLE, villains or innocent bystanders? *Immunol Rev*. 2019;292(1):120-38. doi: 10.1111/imr.12815
50. Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-receptor in B Cell selection and survival. *Front Immunol*. 2018;9:2285. doi: 10.3389/fimmu.2018.02285
51. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
52. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25:699-709. doi: 10.1177/0961203315625119
53. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:372-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214043
54. Trentin F, Gatto M, Zen M, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of belimumab in patients with refractory SLE: a review of observational clinical-practice-based studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):331-43. doi: 10.1007/s12016-018-8675-2
55. Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):623-33. doi: 10.1080/1744666X.2017.1291343
56. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
57. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797-808. doi: 10.1002/acr.21664
58. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533
59. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2015;24:1520-8. doi: 10.1177/0961203315595131
60. Deng J, Xie H, Zhu L, et al. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2019;91(3):172-9. doi: 10.5414/CN109450
61. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4
62. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47:85-118. doi: 10.1016/S0162-3109(00)00188-0
63. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):429-38. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
64. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:324-36.
65. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:18-26. doi: 10.7326/M14-1030
66. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3671-8. doi: 10.1681/ASN.2017030263
67. Wong T, Goral S. Lupus nephritis and kidney transplantation: where are we today? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):313-22. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.007

68. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):22-9. doi: 10.1093/ndt/gfy267
69. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
70. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
71. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
72. Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome – a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2055-7. doi: 10.1093/rheumatology/key228
73. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
74. Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):44-52. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.009
75. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
76. Morel L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):280-90. doi: 10.1038/nrrheum.2017
77. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
78. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
79. Dorner T, Lipsky PE. Beyond pan-B-cell-directed therapy – new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:645-57. doi: 10.1038/nrrheum.2016.158
80. Chang HD, Tokoyoda K, Hoyer B, et al. Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:86-91. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.005
81. Sattwika PD, Mustafa R, Paramaiswari A, Herningtyas EH. Stem cells for lupus nephritis: a concise review of current knowledge. *Lupus*. 2018;27(12):1881-97. doi: 10.1177/0961203318793206
82. Ballesteros-Tato A, Papillon A. Mechanisms of action of low-dose IL-2 restoration therapies in SLE. *Curr Opin Immunol*. 2019 Dec;61:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2019.07.003
83. Mizui M, Tsokos GC. Targeting Regulatory T Cells to Treat Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:786. doi: 10.3389/fimmu.2018.00786
84. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
85. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000163. doi: 10.1136/lupus-2016-000163
86. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
87. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359
88. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials). *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;2:95-8. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112270
89. Wallace DJ, Stohl W, Ginzler EM, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1168-78. doi: 10.1002/art.24699
90. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1143-51. doi: 10.1002/art.24698
91. Furie R, Wang L, Illei G, Drappa J. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE. *Lupus*. 2018;27(6):955-62. doi: 10.1177/0961203318758506
92. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-48 [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
93. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
94. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/rheumatology/key042
95. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
96. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
97. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
98. Gonzalez-Echavarrri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:355-6.
99. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, Picco L, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:490-4.
100. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27.
101. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003

102. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
103. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
104. Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(1):42-51. doi: 10.1177/1535370218824547
105. Ueno H. The IL-12-STAT4 axis in the pathogenesis of human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):10-6. doi: 10.1002/eji.201948134
106. Wang X, Wei Y, Xiao H, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol*. 2016;46(6):1343-50. doi: 10.1002/eji.201546095
107. Dai H, He F, Tsokos GC, Kyttaris VC. IL-23 Limits the production of IL-2 and promotes autoimmunity in lupus. *J Immunol*. 2017;199(3):903-10. doi: 10.4049/jimmunol.1700418
108. Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6
109. Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab through 1 year in a randomized phase II trial of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2019 Nov 25. doi: 10.1002/art.41179
110. Satoh Y, Nakano K, Yoshinari H, et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab. *Lupus*. 2018;27(7):1202-6. doi: 10.1177/0961203318762598
111. Al Khalili A, Scott L, Dutz JP. New-onset autoantibody-mediated nephritis during ustekinumab therapy for psoriasis in patients with and without prior systemic lupus erythematosus. *JAAD Case Rep*. 2019;5(8):682-5. doi: 10.1016/j.jdc.2019.05.022
112. Tierney E, Kirthi S, Ramsay B, Ahmad K. Ustekinumab-induced subacute cutaneous lupus. *JAAD Case Rep*. 2019;5(3):271-3. doi: 10.1016/j.jdc.2019.01.015
113. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):19-27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023
114. Felten R, Scher F, Sagez F, et al. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1535-43. doi: 10.2147/DDDT.S170969
115. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2017;69:376-86. doi: 10.1002/art.39962
116. Merrill JT, Furie R, Werth VP, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000284. doi: 10.1136/lupus-2018-000284
117. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286
118. Furie RA, Morand EF, Bruce I, et al. on behalf of the TULIP-1 study investigator. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP01): a randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e208-19. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
119. Morand E, Furie R, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of anifrolumab in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus: results of the second phase 3 randomized controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10.
120. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
121. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
122. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-28. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31
123. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
124. König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
125. Rodero MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
126. You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
127. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1

Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии

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
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:

Данил Маркович Кудинский;
Jet56@yandex.ru

Contact:

Daniil Kudinsky;
Jet56@yandex.ru

Поступила 26.11.19

Эрозивный остеоартрит (ЭОА) суставов кистей (СК) представляет собой фенотип остеоартрита (ОА), который характеризуется наличием центральных и краевых эрозий суставных поверхностей дистальных (ДМФС) и проксимальных (ПМФС) межфаланговых СК и в ряде случаев достаточно агрессивным течением с выраженным болевым синдромом и высокой степенью функциональной недостаточности. Вопрос о диагностических критериях и тактике ведения пациентов с ЭОА до сих пор остается открытым.

Цель исследования – оценить характер изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) СК у больных ЭОА и неэрозивным ОА (НЭОА) СК.

Материал и методы. Обследована 61 женщина с соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) диагнозом ОА СК, средний возраст пациенток составил 66,34±5,79 года, медиана возраста начала болезни – 50 [45; 56] лет, длительности боли – 15 [11; 20] лет. Всем пациенткам выполнена МРТ II–V ДМФС, ПМФС и пястно-фаланговых суставов (ПФС) правой кисти. Больные также заполнили опросник AUSCAN. У 30 больных выявлен ЭОА, у 31 – НЭОА.

Результаты и обсуждение. Пациентки с ЭОА и НЭОА были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. В ДМФС при ЭОА достоверно ($p < 0,05$) чаще и в большем количестве, чем при НЭОА, выявлялись крупные остеофиты (ОФ; 53 и 16%), сужение суставной щели (ССЩ; 73 и 35%), дегенеративные изменения коллатеральных связок (ДИКС; 93 и 55%), подвывихи (47 и 13%), отек костного мозга (ОКМ; 57 и 19%). Синозиты и субхондральные кисты при ЭОА и НЭОА встречались приблизительно с одинаковой частотой. В ПМФС при ЭОА значимо чаще, чем при НЭОА, выявлены ОКМ (37%) и ДИКС (97%). Подвывихи в ПМФС правой кисти встречались исключительно у пациенток с ЭОА. Их частота составила 17%. Симптомы дегенеративного характера (небольшие, реже умеренных размеров ОФ, СССЩ, ДИКС) выявлялись приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах ($p > 0,05$). В ПФС у пациенток с ЭОА значимо чаще, чем при НЭОА, выявлялись ОКМ (53 и 26%; $p < 0,05$), кортикальные дефекты (КД) головок пястных костей (73 и 45% соответственно). Частота субхондральных кист, ОФ, СССЩ и ДИКС существенно не различалась в обеих группах ($p > 0,05$). Крупные ОФ в ПФС выявлялись сравнительно редко. Подвывихи в ПФС не были обнаружены ни в одной группе.

Заключение. У пациенток с ЭОА, в отличие от больных НЭОА, преобладают симптомы активного воспаления, а также более выражены дегенеративные изменения. Дефекты суставных поверхностей в ПФС при ОА СК отличаются от эрозий при ревматоидном артрите. Эти КД при ЭОА встречаются значимо чаще, чем при НЭОА, однако природа их возникновения не ясна, поэтому пациентки, у которых они обнаружены, нуждаются в динамическом наблюдении.

Ключевые слова: остеоартрит; магнитно-резонансная томография суставов кистей; дистальные межфаланговые суставы; проксимальные межфаланговые суставы; пястно-фаланговые суставы; сужение суставной щели; остеофиты; отек костного мозга; коллатеральные связки.

Для ссылки: Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ и др. Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):15–21.

DEGENERATIVE AND INFLAMMATORY HAND JOINT CHANGES IN OSTEOARTHRITIS ACCORDING TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING 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}

Erosive osteoarthritis (EOA) of the hand is an osteoarthritis (OA) phenotype that is characterized by central and marginal erosions of the articular surfaces in the distal and proximal interphalangeal (DIP and PIP) joints and in some cases by a fairly aggressive course with obvious pain syndrome and a high level of functional impairment. Diagnostic criteria and management tactics for EOA patients are still under investigation.

Objective: to evaluate the nature of the changes detected by hand joint magnetic resonance imaging (MRI) in patients with EOA and non-erosive OA (NEOA) of the hand.

Subjects and methods. Examinations were made in 61 females meeting the American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria for hand OA; the patients' mean age was 66.34±5.79 years; the median age at disease onset was 50 [45; 56] years; the duration of pain was 15 [11; 20] years. All the patients underwent MRI of the second–fifth DIP, PIP, and metacarpophalangeal (MCP) joints of the right hand. The patients also filled out the AUSCAN questionnaire. EOA and NEOA were detected in 30 and 31 patients, respectively.

Results and discussion. The patients with EOA and those with NEOA were matched for gender, age, and disease duration. The DIP joints in patients with EOA were found to have significantly more frequently and a greater number of large osteophytes (OPs), (53 and 16%, respectively), joint space narrowing (JSN) (73 and 35%), degenerative collateral ligament changes (DCLCs) (93 and 55%), subluxations (47 and 13%), and bone marrow edema (BME) (57 and 19%) than in those with NEOA. Synovitis and subchondral cysts occurred with approximately the same frequency in EOA and NEOA. The PIP joints in patients with EOA significantly more frequently showed BME (37%) and DCLCs (97%) than in those with NEOA. Subluxations in the PIP joint of the right hand were encountered exclusively in patients with EOA. Their incidence was 17%. Degenerative symptoms (small, less often moderate sizes of OPs, JSN, and DCLCs) were identified with approximately the same frequency in both groups ($p > 0.05$). The PIP joints in patients with EOA were significantly more often found to have BME (53 and 26%, respectively; $p < 0.05$), cortical defects (CDs) of the

metacarpal head (73 and 45%) than in those with NEOA. The incidence of subchondral cysts, OPs, JSN, and DCLCs was not significantly different in both groups ($p>0.05$). Large OPs in the PIP joint were found relatively rarely. Subluxations in the PIP joints were undetected in both groups.

Conclusion. The symptoms of active inflammation are predominant and degenerative changes are more pronounced in patients with EOA unlike those with NEOA. Articular surface defects in the PIP joints in patients with hand OA differ from erosions in those with rheumatoid arthritis. These CDs in EOA are much more common than those in NEOA; however, the nature of their occurrence is unclear; therefore, the patients in whom they have been found need dynamic monitoring.

Keywords: osteoarthritis; magnetic resonance imaging of hand joints; distal interphalangeal joints; proximal interphalangeal joints; metacarpophalangeal joints; joint space narrowing; osteophytes; bone marrow edema; collateral ligaments.

For reference: Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, et al. Degenerative and inflammatory hand joint changes in osteoarthritis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):15-21 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-15-21

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных в мире заболеваний костно-мышечной системы [1–3]. Встречаемость этой патологии, по данным O. Addimanda и соавт. [4], к 2012 г. варьировала от 2,8 до 15,5%, а в США в популяции старше 65 лет достигала 80% [5]. ОА представляет собой гетерогенное заболевание с мультифакториальной этиологией, которое приводит к появлению болевого синдрома и снижению объема движений в суставах [6]. D. Pereira и соавт. [7] на основании рентгенологических исследований сообщают, что первое место по частоте занимает ОА суставов кистей (СК). Некоторые авторы считают, что наличие ОА СК указывает на генерализованный характер поражения [8, 9]. Такие характерные рентгенологические симптомы ОА, как остеофиты (ОФ) и сужение суставных щелей (ССЩ), выявляются у 81% пациентов старше 60 лет [10]. Наиболее часто при данной патологии поражаются I запястно-пястный сустав (ЗПС), трапецевидно-ладьевидный сустав (ТЛС), дистальные (ДМФС) и проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС) [11]. F.V. Wilder и соавт. [12] при анализе рентгенограмм 3327 пациентов мужского и женского пола в возрасте 40 лет и старше отметили наличие признаков ОА во II ДМФС у 35%, в III ПМФС — у 18%, в I ЗПС — у 21% пациентов. При этом у 2/3 женщин и примерно у половины мужчин, имевших рентгенологические признаки ОА, клиническая симптоматика заболевания отсутствовала. В исследовании R. Liu и соавт. [13] выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ) суставов правой кисти с контрастированием 105 пациентам (средний возраст — 59 лет). В 56% случаев был выявлен отек костного мозга (ОКМ), в 90% случаев — синовит. Их наличие ассоциировалось с большей интенсивностью боли. Наиболее распространенным вариантом ОА СК является узелковая форма (УОА), при которой клинически определяются узелки в проекции эпифизов фаланг формирующих ДМФС (узелки Гебердена — УГ) и ПМФС (узелки Бушара — УБ). Данные изменения могут в ряде случаев сопровождаться тугоподвижностью, болью, чувством жжения и покалывания в суставах, скованностью и снижением силы сжатия кистей [10], однако могут существовать и бессимптомно. Отдельные авторы указывают на связь данных изменений с ОФ, которые выявляются в соответствующих областях при рентгенографии [14]. На данный момент делаются попытки выделить определенные фенотипы ОА СК, среди которых УОА, эрозивный ОА (ЭОА), генерализованная форма ОА СК и ОА суставов основания большого пальца. Пястно-фаланговые суставы (ПФС) считаются не характерной для ЭОА локализацией, а особенности изменений ПФС при ЭОА изучены недостаточно. Наиболее агрессивным фенотипом заболевания считается ЭОА. L. Punzi и соавт. [11], описывая клиническую картину ЭОА, отмечают внезапное начало, существующий на протяжении долгого времени рецидивирующий болевой синдром, гиперемиию и повышение температуры пораженного сустава в момент

обострения, возникновение парестезий, подвывихов в МФС, нестабильность и, в редких случаях, даже анкилозирование пораженного сустава. В то же время, в отличие от УОА, УГ и УБ могут отсутствовать. В нескольких работах отмечается ускоренное прогрессирование ОА у пациентов с эрозиями МФС [15, 16].

Рентгенологические изменения при ЭОА впервые были описаны в 1961 г. D.C. Crain, который охарактеризовал его как тяжелую воспалительную форму ОА с вовлечением ДМФС и ПМФС кистей, ведущую к неизбежной деформации пальцев кистей [5], а сам термин «ЭОА» был введен J.V. Peter в 1966 г. К настоящему времени в литературе нет единого мнения по вопросу, является ли ЭОА отдельной формой ОА СК, стадией патологического процесса или отдельной нозологической единицей. Отличительной особенностью ЭОА является вовлечение сразу нескольких СК [10]. Наиболее часто это ДМФС, реже — ЗПС и ПМФС, и, наконец, самой редкой локализацией считаются ПФС [3]. Наиболее часто вначале поражаются ДМФС I–IV пальцев, затем I–IV ПМФС, последними в процесс вовлекаются ПФС, реже последовательно поражаются все перечисленные суставы каждого отдельно взятого пальца кисти.

Целью нашей работы явилось уточнение характера изменений СК, выявляемых при МРТ у больных ЭОА и неэрозивным ОА (НЭОА).

Материал и методы

В исследование была включена 61 женщина с диагнозом ОА СК, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), средний возраст пациенток составил $66,34 \pm 5,79$ года, медиана возраста начала болезни — 50 [45; 56] лет, длительности боли — 15,0 [11,0; 20,0] лет. При физикальном исследовании СК изолированные УГ выявлены у 28 (46%) пациенток, УБ — у 2 (3%), сочетание УГ и УБ — у 16 (26%) больных. Таким образом, УОА МФС кисти диагностирована у 46 (75%) пациенток.

Всем больным выполнена МРТ II–V ДМФС, ПМФС и ПФС правой кисти. Больные также заполняли опросник AUSCAN.

МРТ правой кисти проведена на магнитно-резонансном томографе O-SCAN 0,3 Тесла (Esaote, Италия). В исследовании использовались следующие импульсные последовательности: Gradient Spin Echo T1 и STIR T2, без введения контрастного препарата (не оценивалась толщина синовиальной оболочки сустава; оценка теносиновита производилась без контрастирования в режиме STIR T2, признаком теносиновита считалось повышение интенсивности МР-сигнала линейной формы, следующего по ходу волокон сухожилия). МРТ проводилась в коронарной проекции, одномоментно во II–V ДМФС, ПМФС и ПФС. При необходимости выполнялись исследования в дополнительных плоскостях (сагиттальной и аксиальной). Сканирование

осуществлялось с помощью специальной катушки для верхних конечностей при вертикальном положении кисти. Полученные данные были статистически обработаны при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Всего проанализировано 732 сустава в соответствии с валидированным модифицированным протоколом ОНОА-MRI [17], градация изменений при ОА кистей по ОНОА-MRI [17] приводится в нашем обзоре литературы [18].

В табл. 1 представлена частота выявления МР-симптомов при ОА СК.

В зависимости от обнаружения эрозий в ДМФС и ПМФС правой кисти пациентки были разделены на две группы – с ЭОА и с НЭОА (табл. 2). Они были сопоставлены по полу, возрасту и длительности заболевания.

Изменения при ЭОА по данным МРТ. ОФ (рис. 1) представляют собой костные разрастания в периартикулярной области на краях суставных поверхностей костей, образующих сустав, в местах прикрепления коллатеральных связок (энтезисах). С.W. Hutton и соавт. [19] при радиоизотопном исследовании СК наблюдали усиленное накопление радиофармпрепарата в областях будущего формирования ОФ, что являлось предиктором рентгенологических изменений, характерных для ОА СК, а также было связано с последующими ростом ОФ и ремоделированием костной ткани. Согласно одной из гипотез [20], УГ и УБ при УОА могут быть представлены как «тракционные шпоры», которые связаны с ОФ в соответствующем суставе. И хотя роль ОФ в патогенезе велика, их влияние оценивается неоднозначно. Одни авторы утверждают, что ОФ имеют слабую корреляцию с болевым синдромом при ОА СК [21], другие [22] указывают на их прямую и независимую от прочих симптомов связь с выраженностью боли.

На представленной МР-томограмме в режиме T1 визуализируются крупные ОФ на краях суставных поверхностей дистальной фаланговой кости, а также крупная эрозия в центральной части дистального эпифиза средней фаланговой кости (см. рис. 1).

Для определения **ССЩ** (рис. 2) производят измерение расстояния между смежными суставными поверхностями костей, образующих сустав. Это не прямой метод оценки состояния суставного хряща по данным рентгенографии. ССЩ отражает потерю суставного хряща [23], служит самым ранним проявлением и одним из диагностических признаков ОА [24]. В норме ширина суставной щели составляет 1,5–2 мм для суставов запястья, 1,5 мм для ПФС и МФС кисти, однако эти значения могут варьировать в зависимости от роста и конституции отдельно взятого пациента. В исследовании С. Kortekaas и соавт. [22] указана прямая зависимость выраженности болевого синдрома от степени ССЩ.

Субхондральный остеосклероз (рис. 3) – это рентгенологический симптом, характеризующийся уплотнением кортикальной пластины в субхондральном отделе суставных поверхностей костей, образующих сустав, за счет локального ремоделирования костных трабекул и замещения их соединительной тканью. При МРТ определяются участки снижения интенсивности МР-сигнала в T1-взвешенном и STIR-режимах в указанных выше областях. На рентгенограммах визуализируется в виде снижения рентгенопрозрачности костной ткани в вышеуказанных областях. Субхондральный

остеосклероз входит в диагностические критерии ОА по системе Kellgren и Lawrence [24]. Не входит в критерии оценки протокола ОНОА-MRI [25]. По данным С. Buckland-Wright [23, 26, 27], субхондральный остеосклероз носит системный стрессорно-опосредованный характер и может развиваться в пораженном суставе за несколько месяцев до непосредственной потери суставного хряща, а следовательно, и формирования ССЩ. На представленном МР-слайде (см. рис. 3) в субхондральных отделах дистального эпифиза средней фаланги на фоне уплотнения суставной поверхности отмечается субхондральный остеосклероз в виде умеренного понижения интенсивности МР-сигнала в T1-взвешенном режиме.

ДИКС сопровождаются нарушением естественного хода волокон, их утолщением, деформацией контура, характерными изменениями интенсивности МР-сигнала в них при МР-сканировании (рис. 4).

Таблица 1 Частота МР-симптомов во II–V МФС и ПФС правой кисти (n=61)

Название МР-симптома	Число больных, n (%)
Теносиновиты сухожилий сгибателей/разгибателей	45 (74)
ДМФС:	
синовит	17 (28)
эрозии	26 (43)
субхондральные кисты	7 (11)
ОФ	60 (98)
ССЩ	61 (100)
подвывихи	18 (30)
ОКМ	23 (38)
ДИКС	45 (74)
ПМФС:	
синовит	49 (80)
эрозии	15 (25)
субхондральные кисты	8 (13)
ОФ	56 (92)
ССЩ	60 (98)
подвывихи	4 (7)
ОКМ	14 (23)
ДИКС	49 (80)
ПФС:	
синовит	33 (54)
КД	36 (59)
субхондральные кисты	24 (39)
ОФ	43 (70)
ССЩ	58 (95)
подвывихи	0
ОКМ	25 (41)
ДИКС	32 (52)

Примечание. ДИКС – дегенеративные изменения коллатеральных связок, КД – кортикальные дефекты.

Таблица 2 Клиническая характеристика больных с эрозивной и неэрозивной формами ОА СК

Показатель	Эрозивная форма (n=30)	Неэрозивная форма (n=31)	P
Возраст, годы, M±σ	67,8±6,26	64,9±4,99	>0,05
Возраст начала заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	51,0 [43,0; 56,0]	49,0 [45,0; 53,0]	>0,05
Длительность боли, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	16,0 [12,0; 21,0]	15,0 [10,0; 19,0]	>0,05
Масса тела, кг, Me [25-й; 75-й перцентили]	88,5 [75,0; 95,0]	87,0 [80,0; 98,0]	>0,05
Рост, см, Me [25-й; 75-й перцентили]	160,0 [158,0; 165,0]	162,0 [158,0; 168,0]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м², M±σ	33,6±6,96	32,2±6,02	>0,05

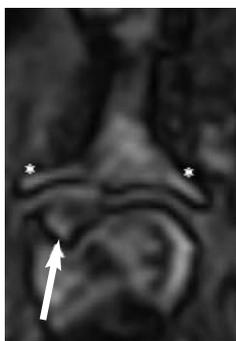


Рис. 1. На МР-томограмме в корональной проекции визуализируются уплощение и деформация краев суставных поверхностей (указана звездочками) дистальной фаланговой кости пальца кисти за счет грубого остеофитоза, а также крупная эрозия (указана стрелкой)

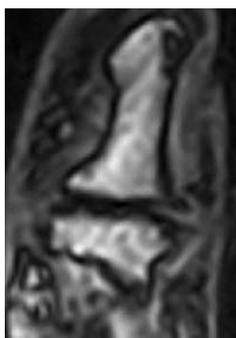


Рис. 2. В сагиттальной проекции определяется значительное неравномерное ССЩ в ДМФС

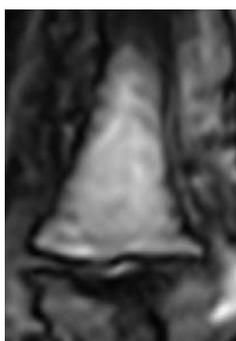


Рис. 3. В T1-взвешенном режиме в ДМФС отмечается умеренное понижение интенсивности МР-сигнала в субхондральных отделах дистального эпифиза промежуточной фаланговой кости

На МР-томограмме можно видеть неравномерность ширины и интенсивности МР-сигнала, а также извитой ход коллатеральных связок в ДМФС правой кисти.

Субхондральные кисты – это разнокалиберные замкнутые внутрикостные дефекты с неровными краями, не прерывающие кортикальный слой замыкательной пластины кости (рис. 5).

Гистологически истончение трабекул и замыкательной пластины вокруг склеротического ободка выражено в большей степени, чем в других участках кости [28].

Эрозии представляют собой костные дефекты с неровными, зачастую заостренными краями, различной величины, с прерыванием контура замыкательной пластинки кортикального слоя кости (рис.6).

Характерным рентгенологическим признаком ЭОА являются эрозии по типу «крыльев чайки» в ДМФС и «зубьев пилы» («крошащиеся» эрозии) в ПМФС [28, 29], возникающие чаще в центральной части суставных поверхностей эпифизов фаланговых костей. Формирование таких изменений ассоциировано с тяжелым повреждением хрящевой пластины и образованием ОФ, а со временем неизбежно приводит к появлению подвывихов и в отдельных случаях – анкилозированию сустава [11, 24]. Описаны также краевые эрозии, возникающие в местах прикрепления коллатеральных связок [25] и ассоциированные с изменениями связочного аппарата в целом, однако однозначного мнения по поводу их диагностической значимости и природы возникновения в литературе нет [11]. Так как при тестировании метода наиболее часто обнаруживались мелкие эрозии, занимающие <10% объема эпифиза, использование шкалы 0–10 (как в системе PsAMRIS) было нецелесообразно по причине ее низкой чувствительности при данной патологии. Также из исследования была исключена оценка ПФС вследствие высокой степени погрешности при анализе МР-сканов различными специалистами. Эрозии других локализаций при ОА СК неспецифичны.

Подвывихи определяются как частичное или полное смещение кости во фронтальной ($\geq 15^\circ$) или сагиттальной плоскости относительно главной оси сустава (рис. 7).

ОКМ визуализируется как зона гиперинтенсивности МР-сигнала в режиме STIR T2 (режим подавления МР-сигнала от жировой ткани; рис. 8). Гистологически ОКМ представлен зонами фиброза, некроза и ремоделирования структуры трабекулярной кости [13].

Синовит по данным МРТ представлен наличием свободной жидкости в полости синовиального сустава, обычно сочетается с отеком капсулы сустава и периартикулярно расположенных мягких тканей. Определяется как патологическое усиление интенсивности МР-сигнала в полости сустава в режиме STIR T2. Сочетание указанных симптомов характеризует активный воспалительный процесс в исследуемом суставе.

Теносиновит определяется в виде скопления жидкости вокруг сухожилий с характерным повышением интенсивности МР-сигнала в режиме STIR T2 по ходу их волокон (рис. 9). По методике ОНОА-MRI [17], идентично синовиту, оценивается как степень различия интенсивности МР-сигнала до и после контрастирования.

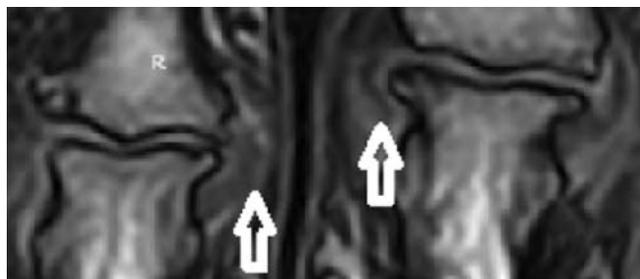


Рис. 4. На МР-томограмме в корональной проекции отмечаются неравномерный ход волокон и неровный контур коллатеральных связок в ПМФС кисти (указано стрелками)

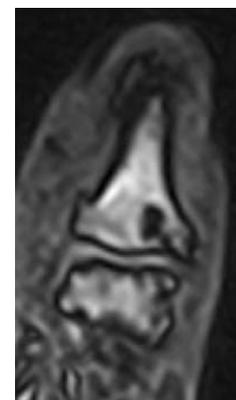


Рис. 5. На МР-томограмме проксимального эпифиза дистальной фаланговой кости II пальца кисти в субхондральных отделах определяются мелкие кисты, не прерывающие кортикальный слой костей, со склеротическим ободком по периферии

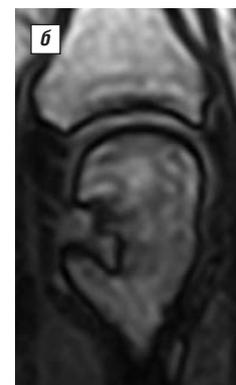
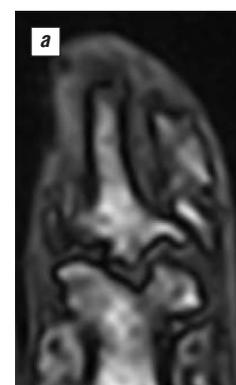


Рис. 6. МР-томограмма суставов кистей при ЭОА. а – выраженные деструктивные изменения суставных поверхностей ДМФС; б – эрозивный дефект в головке пястной кости при ОА СК

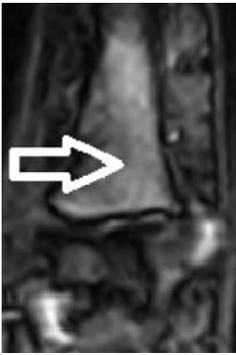


Рис. 7. На МР-томограмме в корональной проекции стрелкой указано направление смещения дистальной фаланговой кости относительно общей оси пальца

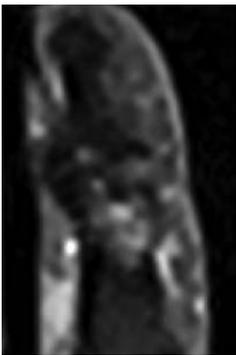


Рис. 8. На представленной МР-томограмме визуализируются различные по выраженности и протяженности участки ОКМ в виде повышения интенсивности МР-сигнала в костной ткани в режиме STIR в субхондральных отделах эпифизов костей

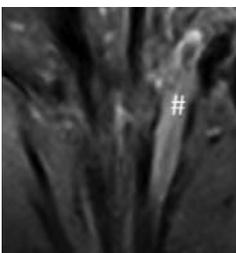


Рис. 9. В режиме STIR визуализируется неравномерное усиление интенсивности МР-сигнала по ходу сухожилия сгибателя (теносиновит сухожилия сгибателя IV пальца обозначен «решеткой»)

Результаты

Была проведена оценка частоты воспалительных и дегенеративных изменений в ДМФС, ПМФС, ПФС (рис. 10).

При ЭОА значимо чаще и в большем количестве, чем при НЭОА, выявлялись крупные ОФ (53 и 16%; $p=0,003$), выраженное ССЩ (73 и 35%; $p=0,004$), ДИКС (93 и 55% соответственно; $p=0,0009$). Частота обнаружения подвывихов в группе ЭОА составила 47%, ОКМ – 57%; при НЭОА – 13 и 19% соответственно ($p<0,05$). Синовиты и субхондральные кисты в обеих группах встречались приблизительно с одинаковой частотой.

В ПМФС при ЭОА чаще, чем при НЭОА, встречались ОКМ ($p=0,015$) и ДИКС ($p=0,002$; рис. 11). Подвывихи в ПМФС встречались исключительно у пациенток с ЭОА, частота их выявления составила 17%. Симптомы дегенеративного характера (небольшие, реже умеренных размеров ОФ, ССЩ, ДИКС) выявлялись приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах ($p>0,05$).

При анализе выявленных во II–V ПФС правой кисти изменений обращает на себя внимание большая частота выявления ОКМ у пациенток с ЭОА (53% против 26% в неэрозивной группе; $p=0,03$), а также большая частота выявления КД в ПФС у пациенток с эрозивными изменениями в ПМФС и ДМФС правой кисти (73 и 45% соответственно; $p=0,03$). Частота выявления СК, ОФ, ССЩ и ДИКС оказалась приблизительно равной в обеих группах ($p>0,05$). Крупные ОФ в ПФС встречались сравнительно редко (10% только в группе ЭОА). Подвывихи в ПФС не были обнаружены ни в одной группе.

Теносиновиты сухожилий сгибателей пальцев кистей при ЭОА выявлены значимо чаще (90%) в сравнении с НЭОА (58%; $p=0,007$).

В табл. 3 представлены данные австралийско-канадского опросника AUSCAN, используемого для оценки выраженности боли, скованности в кистях и функциональных нарушений.

У пациенток с ЭОА значимо чаще, чем при НЭОА, определялись выраженная боль (>200 баллов; $p=0,024$) и скованность в суставах правой кисти >50 баллов ($p=0,02$), тогда как умеренная боль (100–200 баллов) и скованность <50 баллов значимо чаще выявлялись у пациенток с НЭОА. Функциональная недостаточность оказалось примерно равной в обеих группах ($p>0,05$).

Обсуждение

У пациенток с ЭОА в СК выявляются более выраженные структурные нарушения (ОФ, ССЩ, ДИКС), воспалительные изменения (ОКМ, теносиновиты), чем при НЭОА.

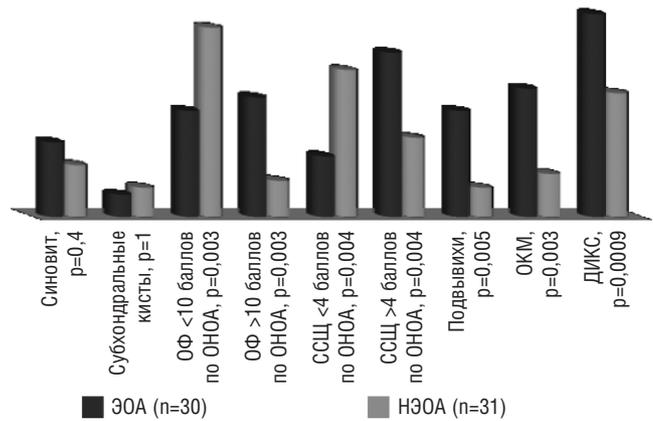


Рис. 10. Частота МР-симптомов в ДМФС

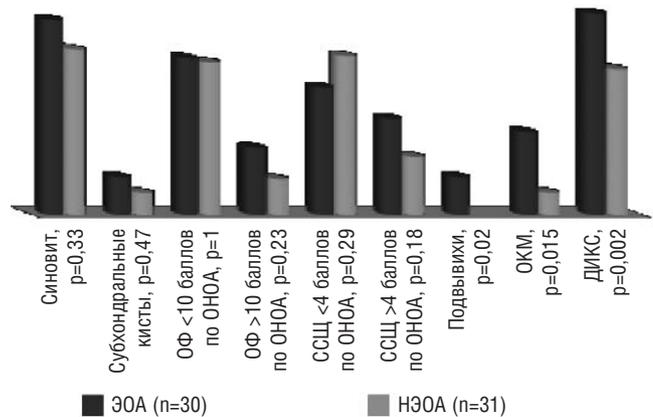


Рис. 11. Частота МР-симптомов в ПМФС

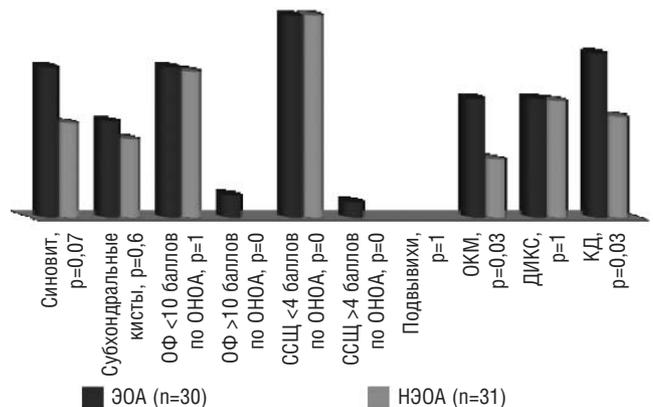


Рис. 12. Частота МР-симптомов в ПФС

Интересно, что мы не наблюдали значимых различий при сравнении степени выраженности синовита разных СК. Это может быть связано с отсутствием контрастирования при проведении исследования на низкопольном томографе. Контрастный препарат может помочь отграничить синовиальную оболочку (в случае ее утолщения) от небольшого количества жидкости в полости сустава. Однако отсутствие различий может объясняться также и тем, что синовит имеет не только воспалительную, но и механическую природу и не связан с наличием или отсутствием эрозий.

I.K. Naugen и соавт. [30] обследовали 77 женщин (средний возраст – 68 лет). Умеренный или выраженный синовит, эрозии, ОКМ и ОФ напрямую независимо друг от друга коррелировали со степенью болезненности суставов, однако достоверной связи между интенсивностью боли и общим счетом по опросникам AUSCAN и AIMS-2 не было. В нашем исследовании у пациентов с ЭОА значимо чаще выявлялись выраженная боль ($p=0,024$) и скованность в кистях ($p=0,02$), что может свидетельствовать о более агрессивном течении ЭОА в сравнении с НЭОА. Полученные нами данные также сопоставимы с результатами С. Kortekaas и соавт. [22], которые указывали на прямую взаимосвязь выраженности боли с ССШ и размером ОФ: по нашим данным, при ЭОА суставная щель в исследуемых суставах оказалась уже, чем при НЭОА (30 и 16%; $p<0,05$), а крупные ОФ встречались чаще (43 и 26% соответственно; $p<0,05$).

Полученные нами данные сопоставимы с результатами Роттердамского [31] и Фрамингемского [32] исследований, в которых была отмечена положительная корреляция между наличием эрозий по данным МРТ и выраженностью боли и скованности в суставах кистей. В отличие от Роттердамского исследования, существенных различий по функциональной недостаточности при ЭОА и НЭОА мы не наблюдали.

Данные литературы о частоте эрозий при ОА СК различны, а их сопоставление затруднено отсутствием унифицированного подхода к отбору пациентов. Во Фрамингемском исследовании [32] у женщин 40–80 лет характерные для ОА рентгенологические изменения в кистях отмечались в 44,2% случаев, ЭОА выявлен в 14,4%, а клинические проявления имелись лишь в 9,9% из них. F. Cavašin и соавт. [33] наблюдали 640 пациентов (средний возраст – 65 лет), 200 из них соответствовали критериям ОА СК. У 7% из них диагностирован ЭОА. Средний возраст больных ЭОА составил 54 года. В Роттердамском исследовании [26, 31] частота выявления ЭОА у пациентов 55 лет и старше составила около 2,8%, при наличии боли в СК – 6,9%, а при наличии иных симптомов – 10,2%. Эрозии в ДМФС и ПМФС кистей

встречались в 49% случаев, причиной этому может служить учет не только «классических» для ЭОА эрозий центральной локализации, но и менее изученных краевых эрозий, значение которых при данной патологии до сих пор точно не установлено и дискутируется в литературе [27].

R. Liu и соавт. [13] наблюдали 105 пациентов, соответствующих критериям ОА СК ACR, 83% из них были женщины (средний возраст – 59,4 года), авторы отмечают прямую зависимость выраженности боли от наличия синовитов и ОКМ в ДМФС, ПМФС кистей. При этом синовит в отсутствие ОКМ был также напрямую ассоциирован с выраженностью боли, а ОКМ в отсутствие синовита не имел подобной связи. В нашем исследовании ОКМ при ЭОА встречался значимо чаще, чем при НЭОА, во всех группах суставов ($p<0,05$), а частота выявления синовита ДМФС, ПМФС, ПФС при МРТ была сопоставима в обеих группах.

Отдельного внимания заслуживает выявление не типичных для данной нозологии дефектов суставных поверхностей головок пястных костей (в 73% случаев при ЭОА и в 45% при НЭОА), более свойственных ревматоидному артриту (РА), однако, в отличие от последнего, не отмечается вовлечение лучезапястных суставов и суставов запястья, ни клинически, ни по данным МРТ и рентгенографии. Эти КД занимают до 30–50% объема головки пястной кости с нарушением целостности кортикального слоя кости и в большинстве случаев имеют характерные для активных эрозий сигнальные характеристики при МРТ (гиперинтенсивность в режиме STIR T2). Также, в отличие от РА, данные КД имеют сравнительно четкий контур, в ПФС редко отмечается значимое ССШ и практически никогда не встречаются подвывихи. Помимо достоверно более частого выявления таких изменений в ПФС у пациенток с эрозиями в ДМФС, ПМФС, в пользу их воспалительной природы также говорит и достоверно чаще выявляемый ($p=0,03$) ОКМ в пястных головках. Однако обращает на себя внимание присутствие таких КД в меньшем числе случаев (45%) и у пациенток, не имеющих эрозий МФС кисти. Референтные данные в отечественной и зарубежной литературе по эрозивному процессу в ПФС при ОА не были найдены. Однако известны исследования, в которых проводилось динамическое наблюдение за пациентами с КД в ПФС, и у большинства из них в конечном итоге был выявлен серонегативный РА, для которого данная локализация характерна.

Анализ и интерпретация данных затрудняются также отсутствием международных валидированных критериев диагноза ЭОА по данным МРТ. Характерные для ЭОА эрозии по типу «крыльев чайки» и «зубьев пилы» в центральной части ДМФС, по данным собственного исследования, встречались наиболее часто в III ДМФС (23%) и III ПМФС (16%), реже всего – в IV ДМФС (11%) и V ПМФС (7%).

Заключение

При ЭОА отмечаются более выраженное ССШ ($p=0,004$) и более крупные размеры ОФ ($p=0,003$) в ДМФС, чем при НЭОА. Принимая во внимание данные W. Dampan и соавт. [9] о большей частоте встречаемости ОКМ и синовитов у пациентов с рентгенологическим прогрессированием ОА в течение 2 лет проспективного наблюдения, более чем реальной представляется гипотеза о том, что ЭОА является наиболее тяжелым из условно принятых на сегодняшний день фенотипов ОА СК, однако для ее подтверждения требуются дальнейшие исследования и создание валидированной системы оценки изменений по данным МРТ.

Таблица 3 Степень выраженности боли, скованности и функциональной недостаточности по AUSCAN (n=61), n (%)

Показатель	ЭОА (n=30)	НЭОА (n=31)	p
Боль <100 (небольшая)	8 (27)	12 (33)	0,6
Боль 100–200 (умеренная)	4 (13)	13 (36)	0,048
Боль >200 (выраженная)	18 (60)	11 (31)	0,024
Скованность <50	15 (50)	28 (78)	0,02
Скованность >50	15 (50)	8 (22)	0,02
Функциональная недостаточность <300	10 (33)	16 (44)	0,45
Функциональная недостаточность >300	20 (67)	20 (56)	0,45

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

- ACR. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1905-15. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1905::AID-ANR1>3.0.CO;2-P
- Picavet HS, Hazes JM. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):644-50. doi: 10.1136/ard.62.7.644
- Swagerty DL Jr., Hellinger D. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Am Fam Physician.* 2001 Jul 15;64(2):279-87.
- Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P. 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
- Kalichman L, Hernandez-Molina G. Hand osteoarthritis: An epidemiological perspective. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Jun;39(6):465-76. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.03.001
- Senolt L. [Hand osteoarthritis]. *Cas Lek Cesk Fall.* 2016;155(6):305-9.
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. Review. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Nov;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24.
- Kuhn VC, Scarcella DS, Suzuki RM, et al. Prevalence and incidence of hand osteoarthritis and upper limb complaints in patients with knee osteoarthritis. Correlations among functionality, grip strength, changes in body mass index and symptoms among patients in an educational osteoarthritis program. *Open J Orthoped.* 2016;6:1-9. doi: 10.4236/ojo.2016.61001
- Damman W, Liu R, Bloem JL, et al. Bone marrow lesions and synovitis on MRI associate with radiographic progression after 2 years in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Dec 1. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.007
- Kloppenburger M, Kwok W-Y. Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Nov 22;8(1):22-31. doi: 10.1038/nrrheum.2011.170
- Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Oct;18(5):739-58. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.010
- Wilder FV, Barrett JP, Farina JJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Sep;14(9):953-7. doi: 10.1016/j.joca.2006.04.013
- Liu R, Damman W, Reijnen M, et al. Bone marrow lesions on magnetic resonance imaging in hand osteoarthritis are associated with pain and interact with synovitis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jul;25(7):1093-9. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.790
- Caspi D, Flusser G, Farber I, et al. Clinical, radiologic, demographic, and occupational aspects of hand osteoarthritis in the elderly. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:321-31. doi: 10.1053/sarh.2001.19957
- Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Boyesen P, et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:647-54. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.014
- Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, et al. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:68-73. doi: 10.1136/ard.2010.133017
- Haugen IK, Lillegraven S, Slatkowsky-Christensen B, et al. Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1033-8. doi: 10.1136/ard.2010.144527
- Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):91-9 [Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Comparison of radiography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of hand osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):91-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-91-99
- Hutton CW, Higgs ER, Jackson PC, et al. ^{99m}Tc-HMDP bone scanning in generalised osteoarthritis I: comparison of standard radiographs and four hour bone scan image of the hand. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:617-21. doi: 10.1136/ard.45.8.617
- Alexander CJ. Heberden's and Bouchard's nodes. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:675-8. doi: 10.1136/ard.58.11.675
- Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Hazes JM, Koes BW. Clinical burden of radiographic hand osteoarthritis: a systematic appraisal. *Arthritis Rheum.* 2006;55:636-47. doi: 10.1002/art.22109
- Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, et al. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1835-7. doi: 10.1136/ard.2010.147553
- Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S10-9. doi: 10.1016/j.joca.2003.09.007
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494
- Tan AL, Toumi H, Benjamin M, et al. Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1267-72. doi: 10.1136/ard.2005.050112
- Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, et al. Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1238-42. doi: 10.1136/ard.2010.143016
- 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
- Marshall M, Nicholls E, Kwok W-Y, et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203948
- Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, et al. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1995;3 Suppl A:3-70. doi: 10.1016/S1063-4584(07)60423-3
- Haugen IK, Boyesen P, Slatkowsky-Christensen B, et al. Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):899-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200341
- 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 Jan;64(1):99-104. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(3):516.
- Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1581-96. doi: 10.1136/ard.2011.150078
- Cavasin F, Punzi L, Ramonda R, et al. Prevalence of erosive osteoarthritis of the hand in a population from Venetian area. *Reumatismo.* 2004;56:19-23. doi: 10.4081/reumatismo.2004.46

Роль белков, связывающих жирные кислоты, в оценке поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Пленкина Л.В., Симонова О.В., Попова С.В., Розина В.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia 112, K. Marx St., Kirov 610027

Контакты:

Лидия Владимировна Пленкина;
lidia.plenkina@gmail.com

Contact:

Lidia Plenkina;
lidia.plenkina@gmail.com

Поступила 17.06.19

Поражение почек — одно из экстраартикулярных проявлений анкилозирующего спондилита (АС). В связи с рядом недостатков традиционных параметров оценки почечной функции активно ведется поиск новых маркеров. **Цель** исследования — оценить мочевую экскрецию печеночной и сердечной форм белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP и H-FABP) у пациентов с АС.

Материал и методы. Исследовались образцы мочи 50 пациентов (37 мужчин и 13 женщин) с достоверным диагнозом АС в возрасте не моложе 18 лет, без вторичной нефропатии (за исключением изменений, связанных с АС). Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности АС — 10 [7; 18] лет. Уровни L-FABP и H-FABP измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Полученные значения приводились к мочевой экскреции креатинина. Результаты сравнивались с сопоставимой по полу и возрасту группой контроля.

Результаты и обсуждение. Экскреция L-FABP у пациентов с АС, не имеющих хронической болезни почек, была значимо выше, чем в контрольной группе: соответственно 0,05 [0,01; 0,09] и 0,03 [0; 0,06] нг/ммоль креатинина, ($p=0,04$). Экскреция H-FABP была выявлена лишь у 6 пациентов, ее уровень не превышал 601,5 нг/ммоль креатинина. У здоровых добровольцев она была меньше диапазона обнаружения. Уровень FABPs не зависел от возраста, скорости клубочковой фильтрации, активности заболевания. Содержание H-FABP коррелировало с альбуминурией ($r_s=0,49$; $p<0,05$). Концентрации L-FABP и H-FABP слабо коррелировали между собой ($r_s=0,24$; $p<0,05$).

Заключение. Уровни мочевой экскреции L-FABP и H-FABP у пациентов с АС выше, чем у здоровых лиц. Выявленные корреляции могут свидетельствовать об экскреции данных видов FABPs на разных этапах почечного повреждения и, таким образом, представлять интерес для оценки уровня и стадии тубулопатии у пациентов с АС.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты; L-FABP; H-FABP; анкилозирующий спондилит.

Для ссылки: Пленкина ЛВ, Симонова ОВ, Попова СВ, Розина ВА. Роль белков, связывающих жирные кислоты, в оценке поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):22-25.

THE ROLE OF FATTY ACID-BINDING PROTEINS IN EVALUATING KIDNEY INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Plenkina L.V., Simonova O.V., Popova S.V., Rozinova V.A.

Kidney involvement is one of the extraarticular manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Due to a number of disadvantages of traditional parameters for evaluating renal function, an active search is underway for new markers.

Objective: to evaluate urinary excretion of liver-type and heart-type fatty acid-binding proteins (L-FABP and H-FABP) in patients with AS.

Subjects and methods. Urine samples were examined in 50 patients (37 men and 13 women) at least 18 years of age with a reliable diagnosis of AS without secondary nephropathy (with the exception of AS-associated changes). The median age of the patients was 39 [34; 56] years; the duration of AS was 10 [7; 18] years. L-FABP and H-FABP levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The values obtained were given for urinary creatinine excretion. The results were compared with those of the gender- and age-matched control group.

Results and discussion. L-FABP excretion in patients with AS without chronic kidney disease (CKD) was significantly higher than that in the control group: 0.05 [0.01; 0.09] and 0.03 [0; 0.06] ng/mmol of creatinine, respectively ($p=0.04$). Only 6 patients were found to have H-FABP excretion and its level did not exceed 601.5 ng/mmol of creatinine. In healthy volunteers, the excretion of H-FABP was below the detection range. The level of FABPs did not depend on age, glomerular filtration rate (GFR), or disease activity. The level of H-FABP correlated with albuminuria ($r_s=0.49$; $p<0.05$). L-FABP and H-FABP concentrations were weakly correlated with each other ($r_s=0.24$; $p<0.05$).

Conclusion. Urinary excretion levels of L-FABP and H-FABP are higher in patients with AS than those in healthy individuals. The found correlations may indicate the excretion of these FABPs at different stages of kidney involvement and thus be of interest for assessing the level and stage of tubulopathy in patients with AS.

Keywords: fatty acid-binding protein, H-FABP, L-FABP, ankylosing spondylitis.

For reference: Plenkina LV, Simonova OV, Popova SV, Rozinova VA. The role of fatty acid-binding proteins in evaluating kidney involvement in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):22-25 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-22-25

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. По-

ражение почек — одно из экстраартикулярных проявлений АС. Наиболее частыми вариантами нефропатии являются вторичный амилоидоз, хронический гломерулонефрит (IgA-нефропатия), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) [2], которые приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП).

В настоящее время в научных публикациях активно дискутируется вопрос о механизме развития и прогрессирования ХБП. Наряду с получившей широкое распространение теорией связи прогрессирования ХБП с уменьшением массы действующих нефронов В.М. Brenner [3], а также «гипоксической теорией» L.G. Fine [4] в последнее десятилетие изучается роль изменений тубулоинтерстициальной зоны [5]. В свою очередь тяжесть тубулоинтерстициального фиброза более тесно коррелирует с прогнозом ХБП, чем патология клубочков [6].

Таким образом, связанные с АС нефропатии, несмотря на разный патогенез, имеют общие факторы прогрессирования и универсальные механизмы формирования нефросклероза. Так, хотя в развитии амилоидной нефропатии пусковым и ведущим фактором является гломерулярный амилоидоз, формирование почечной недостаточности и дальнейший прогноз нефропатии определяются нарастанием объема интерстиция (фиброза в почке), которое происходит относительно автономно от гломерулярного амилоидоза [7]. При хроническом гломерулонефрите одним из наиболее важных факторов риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН) также является тубулоинтерстициальный фиброз, отражающий ремоделирование почечной паренхимы [8]. ХТИН, связанный с приемом анальгетиков, проявляется абактериальным неструктуривным воспалением межтубулярной ткани мозгового слоя почек с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы с последующим формированием фиброза [9].

В связи с рядом недостатков традиционных параметров оценки почечной функции все больше внимания уделяется поиску новых маркеров поражения почек для более ранней и точной диагностики начала ХБП. Чувствительные и специфичные биомаркеры будут иметь важное научное и практическое значение, поскольку позволят оптимизировать методы и сроки нефропротекции. Одним из таких перспективных новых биомаркеров является семейство цитоплазматических белков с молекулярной массой 15 кДа, связывающих жирную кислоту (FABPs), которые участвуют во внутриклеточном транспорте длинноцепочечной жирной кислоты [10]. В почках представлены два типа FABP: печеночный (в клетках проксимальных канальцев) и сердечный (в клетках дистальных канальцев) [11].

L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, экспрессируется в основном клетками печени в ответ на их повреждение и в небольших количествах — клетками тонкой кишки, попадает в кровь, свободно фильтруется почечными клубочками, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [12]. Кроме того, L-FABP также экспрессируется в извитой и прямой частях почечных канальцев в ответ на их повреждение и экскретируется с мочой, уменьшая данное повреждение и тубулоинтерстициальный фиброз [13], который увеличивается по мере прогрессирования повреждения почек и ухудшения почечной функции, являясь прогностическим маркером терминальной ХПН и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП [14].

H-FABP — сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты, экспрессируется в основном эпителиальными клетками дистальных канальцев. Исследований, посвященных вкладу данного маркера в развитие почечного повреждения, гораздо меньше. Однако было показано, что H-FABP является единственным тубулярным маркером, ассоциированным с СКФ независимо от уровня альбуминурии [15].

Цель исследования — оценить мочевую экскрецию L-FABP и H-FABP у пациентов с АС.

Материал и методы

Исследовались образцы мочи 50 пациентов (37 мужчин и 13 женщин) с достоверным диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и критериям ASAS 2009 г. (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009) для аксиального спондилита, не моложе 18 лет, без вторичной нефропатии (за исключением изменений, связанных с АС). Пациенты с ХБП не исключались из исследования. Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома — 10 [7; 18] лет. Позитивны по HLA-B27 были 64% больных. Большинство имели развернутую стадию заболевания. Активность АС оценивалась по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — C-reactive protein). В качестве терапии использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту ($p > 0,05$). Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

У всех были выполнены лабораторные тесты [клинический анализ крови и мочи, определение уровня креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), билирубина, С-реактивного белка (СРБ) сыворотки, микроальбуминурии, креатинина мочи, СОЭ, HLA-B27], ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, органов брюшной полости. По показаниям выполнялись экскреторная урография, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки на амилоид, в одном случае была выполнена биопсия

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с АС

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	37/13
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	39 [34; 56]
Длительность суставного синдрома, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 18]
Стадия, n (%):	
ранняя	5 (10)
развернутая	26 (52)
поздняя	19 (38)
Форма, n (%):	
центральная	27 (54)
периферическая	23 (46)
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,8 [1,9; 5,0]
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,6; 3,1]
Функциональный класс, n (%):	
I	3 (6)
II	9 (18)
III	33 (66)
IV	5 (10)
HLA-B27 +/-, n	32/18
Терапия, n (%):	
НПВП	50 (100)
ГК	9 (18)
БПВП	26 (52)
ГИБП	24 (48)

почки. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). ХБП диагностировалась при выявлении любых клинических маркеров повреждения почек, сохраняющихся ≥ 3 мес, однократном выявлении маркеров необратимых структурных изменений почек при биопсии или с помощью инструментальных методов визуализации, снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющегося в течение ≥ 3 мес, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [16]. Уровень L-FABP и H-FABP определялся в утренней порции мочи. Микропробы хранились при температуре -25 °С до проведения исследования. Уровень маркеров измеряли с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы ELISA для человеческого L-FABP и H-FABP (Cloude-Clone Corp., США). Полученные значения приводились к мочевой экскреции креатинина, которая определялась в тех же порциях мочи по методу Поппера, основанному на реакции Яффе.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использованы методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для межгруппового сравнения количественных признаков двух независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для сравнения трех и более групп — критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения независимых совокупностей по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез — $p < 0,05$.

Таблица 2 Лабораторные показатели основной и контрольной групп, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Основная группа		Группа контроля	p
	без ХБП	с ХБП		
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	72 [61; 79]	65 [56; 84]	68 [61; 76]	$p_1=0,28^*$ $p_2=0,77$ $p_3=0,64$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	107 [84; 119]	103 [81; 129]	110 [91; 120]	$p_1=0,10$ $p_2=0,39$ $p_3=0,91$
L-FABP, нг/мл	0,67 [0,25; 1,07]	0,8 [0,24; 1,00]	0,27 [0,0; 0,69]	$p_1=0,01$ $p_2=0,02$ $p_3=0,70$
L-FABP, нг/ммоль креатинина	0,05 [0,01; 0,09]	0,08 [0,02; 0,13]	0,03 [0; 0,06]	$p_1=0,04$ $p_2=0,03$ $p_3=0,41$
H-FABP, пг/мл	Меньше диапазона обнаружения	0 [0; 0]**	Меньше диапазона обнаружения	$p_1=0,15$ $p_2=0,04$ $p_3=0,33$
H-FABP, нг/ммоль креатинина	Меньше диапазона обнаружения	0 [0; 0]**	Меньше диапазона обнаружения	$p_1=0,15$ $p_2=0,04$ $p_3=0,33$

Примечания. * p_1 – различия между пациентами с АС без ХБП и группой контроля; p_2 – различия показателей между пациентами с АС с ХБП и группой контроля; p_3 – различия между пациентами с АС с ХБП и без ХБП; ** – маркер был выявлен лишь у 6 пациентов: минимальное значение – 30 пг/мл (2,72 нг/ммоль креатинина), максимальное – 1985 пг/мл (601,5 нг/ммоль креатинина).

Результаты

Медиана уровня креатинина в исследуемой группе составила 69 [60; 80] мкмоль/л, СКФ — 105 [83; 119] мл/мин/1,73 м², альбуминурии — 4,8 [2,6; 7,2] мг/г креатинина. Стойкий мочевого синдром был выявлен у 15 (30%) пациентов: в виде изолированной протеинурии — у 1, изолированной эритроцитурии — у 10, сочетания протеинурии и эритроцитурии — у 4 из них. ХБП была обнаружена у 17 (34%) больных: в 64% случаев — 1-я, в 24% — 2-я и в 12% — 5-я стадия. Лабораторные показатели основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

Уровень L-FABP у пациентов с АС был значимо выше, чем в группе контроля, и его медиана составила соответственно 0,06 [0,02; 0,10] и 0,03 [0,00; 0,12] нг/ммоль креатинина ($p=0,02$). Значения данного маркера у пациентов с АС, не имеющих ХБП, превышали значения в контрольной группе: 0,05 [0,01; 0,09] и 0,03 [0; 0,06] нг/ммоль креатинина соответственно ($p=0,04$). Уровень L-FABP при центральной форме был значимо выше, чем при периферической: 0,04 [0,01; 0,08] и 0,09 [0,04; 0,16] нг/ммоль креатинина соответственно ($p=0,03$). H-FABP была выявлена лишь у 6 пациентов, и ее содержание не превышало 601,5 нг/ммоль креатинина. У здоровых добровольцев концентрация H-FABP была меньше диапазона обнаружения в 100% случаев. Уровень FABPs не зависел от возраста, СКФ, активности заболевания, в то время как уровень H-FABP коррелировал с альбуминурией ($r_s=0,49$; $p < 0,05$) и длительностью суставного синдрома ($r_s=0,3$; $p < 0,05$). Концентрации L-FABP и H-FABP слабо коррелировали между собой ($r_s=0,24$; $p < 0,05$).

Обсуждение

У наших пациентов с АС мочевого экскреция L-FABP и H-FABP была повышена по сравнению со здоровыми лицами. Полученные данные согласуются с рядом ранее проведенных исследований, в которых уровень L-FABP в моче был значительно выше в группе пациентов с ранней стадией недиабетической ХБП [17–19]. Кроме того, значимое повышение уровня данного маркера у пациентов с АС без ХБП по сравнению с контролем свидетельствует о наличии у них доклинического поражения эпителия проксимальных канальцев почек. Видимо, L-FABP может повышаться на этапе оксидативного стресса, т. е. до того, как произойдет явное структурное повреждение [20]. Более высокие значения L-FABP при АС с периферическим артритом могут быть связаны с более выраженным повреждением тубулоинтерстиция в связи с большей медикаментозной нагрузкой (НПВП, БПВП, такие как сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид) по сравнению с центральной формой.

В нашем исследовании H-FABP была выявлена лишь у 6 пациентов. Все они имели большую длительность заболевания (>15 лет), выраженный мочевого синдром, у двоих морфологически был подтвержден вторичный системный амилоидоз, за период болезни им проводилась терапия несколькими

БПВП. В одном из ранее проведенных исследований мочевая экскреция данного маркера у больных сахарным диабетом нарастала по мере увеличения степени альбуминурии, при этом его содержание в моче у больных с нормоальбуминурией было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц [15]. Наше исследование подтверждает корреляцию Н-FABP с уровнем альбуминурии. Отсутствие данного маркера у пациентов с нормоальбуминурией, вероятно, может быть связано с применением в настоящее время лекарственных препаратов с высоким профилем эффективности и безопасности, что не способствует прогрессирующему поражению почек. Уровень Н-FABP не повышался в отсутствие повышения содержания L-FABP, в то время как у некоторых пациентов концентрация L-FABP была повышена при нормальном уровне Н-FABP. Вероятно, у пациентов с повышенным уровнем Н-FABP в процессе повреждения тубулоинтерстиция задействованы эпителиальные клетки как проксимальных, так и дистальных канальцев. Можно предположить, что повреждение тубулоинтерстиция у пациентов с АС развивается последовательно. Оно начинается с проксимальных канальцев, а затем распространяется до дистальных отделов. Тогда повышение содержания Н-FABP может быть признаком более обширного повреждения. У пациентов без ХБП и с ХБП значения изучавшихся маркеров и других показателей (креатинина, СКФ, альбуминурии) существенно не различались; это может быть обусловлено тем, что пациенты с ХБП имели преимущественно ранние стадии (С1 и С2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes SF, 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. Мазуров ВИ. Болезни суставов. Москва: СпецЛит; 2008. 397 с. [Mazurov VI. *Bolezni sustavov* [Joint diseases]. Moscow: SpecLit; 2008. 397 p. (In Russ.)].
3. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. Нефрология. 1999;3(4):23-7 [Brenner BM. Mechanisms of progression of renal diseases. *Nephrology*. 1999;3(4):23-7 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-1999-3-4-23-27
4. Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int*. 1998;65 Suppl:74-8.
5. Масляков ГН, Россоловский АН, Напшева АМ. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как фактор прогрессирования хронической болезни почек. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014;4(1):81-3 [Maslyakov GN, Rossolovskij AN, Napsheva AM. Epithelial-mesenchymal transformation as a factor in the progression of chronic kidney disease. *Byulleten' Mediczinskih Internet-Konferencij*. 2014;4(1):81-3 (In Russ.)].
6. Такаори К, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2393-406. doi: 10.1681/ASN.2015060647
7. Рамеев ВВ. Особенности поражения почек при AA- и AL-амилоидозе: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 131 с. [Rameev VV. *Osobennosti porazheniya почек pri AA i AL-amiloidoze* [Features of kidney damage in AA and AL amyloidosis]: Diss. ... cand. med. sci. Moscow; 2003. 131 p. (In Russ.)].
8. Yang J, Lin SC, Chen G, et al. Adiponectin promotes monocyte-to-fibroblast transition in renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;24(10):1644-59. doi: 10.3410/f.718027784.793480779
9. Шишкин АН. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003;(2):28-31 [Shishkin AN. Analgesic nephropathy: a hidden threat. *Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti*. 2003;(2):28-31 (In Russ.)].
10. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*. 2006;47(1):39-48. doi: 10.1007/BF03194597
11. Maatman RG, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J*. 1991 Feb 1;273(Pt 3):759-66. doi: 10.1042/bj2730759
12. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:Article ID 361078, 13 p. doi: 10.1155/2013/361078
13. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Jun;76(6):425-40.
14. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Apr;20(2):195-203. doi: 10.1007/s10157-015-1144-9
15. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):975-81. doi: 10.2337/dc10-1545
16. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;16(1):89-115 [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nefrologiya*. 2012;16(1):89-115 (In Russ.)].
17. Xu Y, Xie Y, Shao X, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015 May;445:85-90. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017
18. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol*. 2004;165:1243-55. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63384-6
19. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *J Lab Clin Med*. 2005;145:125-33. doi: 10.1016/j.lab.2004.12.003
20. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clin Chim Acta*. 2006;374:1-7. doi: 10.1016/j.cca.2006.05.038

Заключение

Уровни мочевого экскреции L-FABP и H-FABP у пациентов с АС выше, чем у здоровых лиц. Значимое повышение уровня L-FABP у пациентов с АС без ХБП по сравнению с контролем свидетельствует о наличии у них доклинического повреждения эпителия проксимальных канальцев почек. Корреляция H-FABP с альбуминурией и длительностью болезни может говорить о вовлечении в патологический процесс дистальных канальцев на более поздних стадиях почечного повреждения, когда задействован гломерулярный аппарат. Таким образом, эти маркеры могут представлять интерес для исследования функционального состояния почек, уровня и стадии канальцевого повреждения у пациентов с АС. Необходимо проведение дальнейших исследований с участием большего количества пациентов, в том числе на различных стадиях ХБП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные)

Лебедева В.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И.

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

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

Контакты:
Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 10.09.19

Цель исследования – оценить возможность применения модифицированного комбинированного индекса токсичности (МКИТ) глюкокортикоидов (ГК) для анализа неблагоприятных реакций (НР), обусловленных применением ГК при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. В исследование был включен 71 больной РА (57 женщин, 14 мужчин, средний возраст – 51,7±15,2 года). Все пациенты соответствовали классификационным критериям ACR/EULAR и получали дозой ГК (медиана длительности лечения ГК – 7,1 [0,9; 12,0] года). Кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных показателей анализировали суточную и кумулятивную дозу ГК (в пересчете на преднизолон) и МКИТ ГК.

Результаты и обсуждение. Значение МКИТ ГК статистически значимо коррелировало с длительностью лечения ($r=0,411$), возрастом ($r=0,384$), кумулятивной дозой ГК ($r=0,361$), но не коррелировало с максимальной дозой ГК ($r=0,06$). Согласно выполненному ROC-анализу, критический уровень кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК составил 17 337,5 мг.

Заключение. МКИТ ГК коррелирует с кумулятивной дозой (позволяя установить ее критический уровень), длительностью лечения, возрастом, что является основанием для дальнейшего изучения возможности его применения в клинической практике с целью оценки, прогнозирования и предупреждения НР.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; глюкокортикоиды; комбинированный индекс токсичности глюкокортикоидов; неблагоприятные реакции.

Для ссылки: Лебедева ВВ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ. Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):26–30.

EVALUATION OF THE MODIFIED COMBINED GLUCOCORTICOID TOXICITY INDEX IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY DATA

Lebedeva V.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I.

Objective: to assess whether the modified combined glucocorticoid (GC) toxicity index (MCGTI) can be used to analyze adverse reactions (ARs) to GCs administered in the management of rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 71 RA patients (57 females, 14 males; mean age, 51.7±15.2 years). All the patients met the ACR/EULAR classification criteria and took GCs (the median duration of GC treatment duration was 7.1 [0.9; 12.0] years). In addition to the standard clinical, laboratory, and instrumental indicators, the daily and cumulative doses of GCs (in prednisolone equivalent) and MCGTI were analyzed.

Results and discussion. The value of MCGTI statistically significantly correlated with treatment duration ($r=0.411$), age ($r=0.384$), and the cumulative dose of GCs ($r=0.361$), but did not correlate with their maximum dose ($r=0.06$). A ROC analysis showed that the critical level of the cumulative dose of GCs in relation to MCGTI was 17,337.5 mg.

Conclusion. MCGTI correlates with cumulative dose (making it possible to establish its critical level), treatment duration, and age, which is the basis for further study of whether this can be applied in clinical practice to evaluate, predict, and prevent ARs.

Keywords: rheumatoid arthritis; glucocorticoids; combined glucocorticoid toxicity index; adverse reactions.

For reference: Lebedeva VV, Muravyev YuV, Glukhova SI. Evaluation of the modified combined glucocorticoid toxicity index in rheumatoid arthritis: Preliminary data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):26–30 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-26-30

В настоящее время глюкокортикоиды (ГК) применяются для лечения у 14,6–90% больных ревматоидным артритом (РА), позволяя значительно уменьшить активность болезни и боль в суставах [1]. Кроме того, при длительном применении ГК сдерживают деструктивные процессы в костях и суставах [2]. Однако возможность их применения ограничена неблагоприятными реакциями (НР) [3–8]. В то же время распространено ошибочное представление о том, что НР наблюдаются

с одинаковой частотой при назначении как высоких (>30 мг/сут в пересчете на преднизолон), так и низких доз ГК (≤7,5 мг/сут). Изучение результатов применения низких доз ГК в лечении больных РА [9] позволило сформулировать рекомендации по назначению ГК при ревматических заболеваниях [8, 10]. Но проведенный в дальнейшем анализ показал, что рекомендации по мониторингованию НР, связанных с ГК, оставляют желать лучшего. Данные о действительной частоте

НР, обусловленных ГК, остаются до настоящего времени скудными, поскольку НР часто являются просто фактом жизни больных РА, к которому обычно вырабатывается привыкание [9]. К сожалению, стандартизированные методы общей оценки НР, обусловленных ГК, отсутствовали [6, 10].

Поэтому привлекает внимание недавно описанный комбинированный индекс токсичности ГК (КИТ ГК) [11], позволяющий, с точки зрения авторов, оценить НР, обусловленные применением ГК. Однако использование его в клинической практике является проблематичным, поскольку значения весовых коэффициентов изучаемых показателей очень вариабельны и имеют аномально высокие значения, что снижает степень доверия к предлагаемой методике и вызывает затруднения при подсчете интегрального показателя.

Цель нашего исследования – оценить возможность применения модифицированного нами КИТ ГК (МКИТ ГК) для оценки НР, обусловленных применением ГК при РА.

Материал и методы

В исследование включены больные РА, соответствующие классификационным критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [12] и получающие ГК (57 женщин, 14 мужчин). Средний возраст больных – 51,7±15,2 года, медиана длительности заболевания – 12,6 [5,0; 18,0] года, медиана длительности лечения ГК – 7,1 [0,9; 12,0] года; 50 из них – серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), у 35 отмечалась активность 2-й степени, у 36 – 3-й степени; у 29 была II рентгенологическая стадия, у 28 – III, у 14 – IV; II функциональный класс (ФК) имели 54, III ФК – 17 больных. У всех больных кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных показателей оценивали суточную и кумулятивную дозу ГК (в пересчете на преднизолон) и МКИТ ГК (включенные показатели оценивались в баллах): 0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл – отклонение от нормы индекса массы тела (ИМТ), гликемии, холестеринемии, плотности костной ткани (денситометрии) или развитие нетяжелых изменений (миопатии, инфекций, нейропсихических, эндокринных, желудочно-кишечных, костно-мышечных, офтальмологических нарушений). Развитие каждого из следующих патологических состояний: диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, гипертонического криза, инсульта, энцефалопатии, переломов, тяжелой стероидной миопатии, выраженных кожных изменений, психоза, тяжелых инфекций, надпочечниковой недостаточности, пептической язвы, перфорации, аваскулярного некроза, разрыва сухожилий, катаракты, глаукомы – оценивалось в 3 балла. Подсчет ИТ ГК производили простым суммированием отдельных показателей (табл. 1). Выделяли следующие градации ИТ ГК: нормальный – 0, низкий – 1–3, умеренный – 4–7, выраженный – 8–13, тяжелый – 14 и более баллов.

Статистическая обработка результатов. Количественные переменные описывались следующими показателями: числом больных, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением (δ), медианой [25-м; 75-м перцентилиями]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частота-

ми. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения по Колмогорову–Смирнову. При оценке полученных результатов были использованы: χ^2 -критерий Пирсона, непараметрический тест Манна–Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Определение критического уровня кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК проводилось с помощью ROC-анализа. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

Для выявления связи изучаемых показателей с кумулятивной дозой ГК был выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Наиболее значимой оказалась связь кумулятивной дозы с длительностью лечения, давностью заболевания, активностью, МКИТ ГК, НР со стороны глаз, данными денситометрии. В табл. 2 приведены значения коэффициентов корреляций по Спирмену. Медиана кумулятивной дозы ГК (мг) при низких и умеренных значениях МКИТ ГК (до 7 баллов включительно) была равна 7300 мг, при высоких (8–13 баллов) – 23 360 мг (табл. 3).

МКИТ ГК статистически значимо коррелировал с длительностью лечения ($r=0,411$), возрастом ($r=0,384$), кумулятивной дозой ГК ($r=0,361$), не коррелировал с максимальной дозой ГК ($r=0,06$; рис. 1–4).

Таблица 1 Модифицированный комбинированный индекс токсичности глюкокортикоидов (МКИТ ГК)

Показатели	Значения, баллы	Тяжелые нарушения (оценивались в 3 балла каждое)
ИМТ	0 – без перемен 1 – увеличение	
Гликемия	0 – без перемен 1 – увеличение	Диабетическая нефропатия Диабетическая нейропатия Диабетическая ретинопатия
Артериальное давление	0 – без перемен 1 – повышение	Гипертонический криз Инсульт, энцефалопатия
Холестерин	0 – без перемен 1 – увеличение	
Денситометрия	0 – без перемен 1 – уменьшение	Переломы
Миопатия	0 – нет 1 – есть	Тяжелая стероидная миопатия
Кожные изменения	0 – нет 1 – есть	Выраженные кожные изменения
Нейропсихические нарушения	0 – нет 1 – есть	Психоз
Инфекции	0 – нет 1 – есть	Тяжелые инфекции
Эндокринные нарушения	0 – нет 1 – есть	Надпочечниковая недостаточность
Желудочно-кишечные изменения	0 – нет 1 – есть	Пептическая язва Перфорации
Костно-мышечные проявления	0 – нет 1 – есть	Аваскулярный некроз Разрыв сухожилий
Глазные изменения	0 – нет 1 – есть	Ретинопатия Катаракта Глаукома

Таблица 2 Корреляционный анализ изучаемых показателей по Спирмену, r

Показатели	Кумулятивная доза ГК
Возраст	-0,044
Длительность лечения	0,909*
Давность заболевания	0,544*
Активность	0,245*
Рентгенологическая стадия	-0,146
ФК	0,035
Максимальная доза ГК	0,204
МКИТ ГК	0,361*
НР:	
эндокринные	0,006
желудочно-кишечные	0,092
костно-мышечные	0,283*
ретинопатия	-0,073
повышение внутриглазного давления	0,181
задняя субкапсулярная катаракта	0,232
глазные	0,235*
изменение массы тела	0,073
гликемия	0,072
изменение артериального давления	0,133
нарушение обмена липидов	0,122
изменение плотности костной ткани	0,262*
миопатия	0,087
нервно-психические нарушения	0,133
кожные изменения	0,086
инфекции	0,111

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

Таблица 3 Величина кумулятивной дозы ГК при различных значениях МКИТ ГК

Значения МКИТ ГК	Кумулятивная медиана [25-й; 75-й перцентили]	Доза ГК, мг, [10-й; 90-й перцентили]	p
0–7 баллов (n=46)	7300 [1825; 22 803]	240–45 625	0,01
8–13 баллов (n=25)	23 360 [4380; 58 425]	1800–192 995	

Для определения критического уровня кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК был выполнен ROC-анализ, имеющий хорошую чувствительность и специфичность (рис. 5). Площадь под кривой составила 0,686 (0,554–0,818), $p=0,01$. При значении кумулятивной дозы ГК, равном 17 337,5 мг, чувствительность составила 64%, специфичность – 72%.

Обсуждение

ГК почти 70 лет используются для лечения многих патологических состояний, хотя само их применение вызывало возникновение множества болезней [6, 13]. Очевидно, поэтому назначение ГК одинаково осуждалось как врачами, так и больными, однако до настоящего времени данные о действительной частоте НР, связанных с ГК, остаются скудными [9]. Удивительно, но до сих пор ее точно определить не удалось: отсутствует уверенность в реальной частоте НР, связанных с ГК. Как в свое время говорил У. Черчилль, правда, по другому поводу: «Это загадка, завернутая в тайну и помещенная внутрь головоломки». Возможным объяснением является факт внедрения ГК в клиническую

практику до появления систем, регулирующих применение лекарственных препаратов (в США – Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами, в Великобритании – Комитета по оценке безопасности лекарственных средств). Внедрение ГК в лечебный процесс доктором Philip Hench в 1950-е годы революционизировало терапию ревматических и воспалительных болезней. Однако в дальнейшем было установлено, что ГК, как и любые эффективные препараты, могут вызывать НР и обуславливают значительную заболеваемость [6]. Анализ результатов 47 исследований, опубликованных за период с 2007 по 2009 г., показал, что наиболее частыми НР, связанными с ГК, были психические, инфекционные, желудочно-кишечные нарушения и переломы. Более 30% случаев составляли нарушения сна, липодистрофия, надпочечниковая недостаточность, метаболический синдром, нарастание массы тела, гипертензия. Переломы позвонков наблюдались в 21–30% случаев. Дозозависимые взаимоотношения были отмечены для переломов, острого инфаркта миокарда, гипертензии и пептической язвы. Существенной может быть стоимость лечения НР, обусловлен-

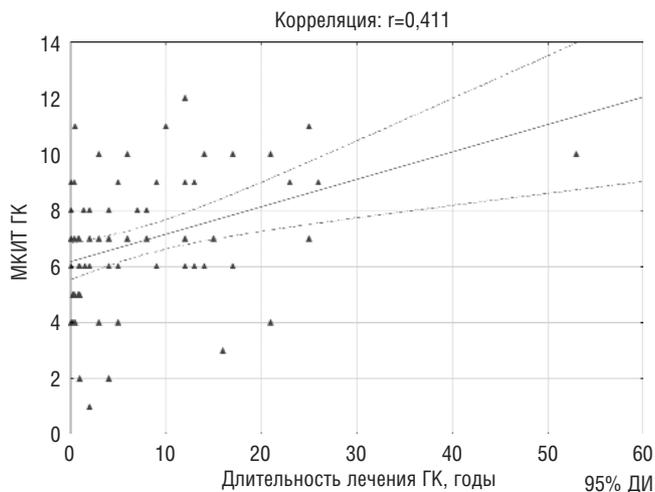


Рис. 1. Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к длительности лечения. ДИ – доверительный интервал

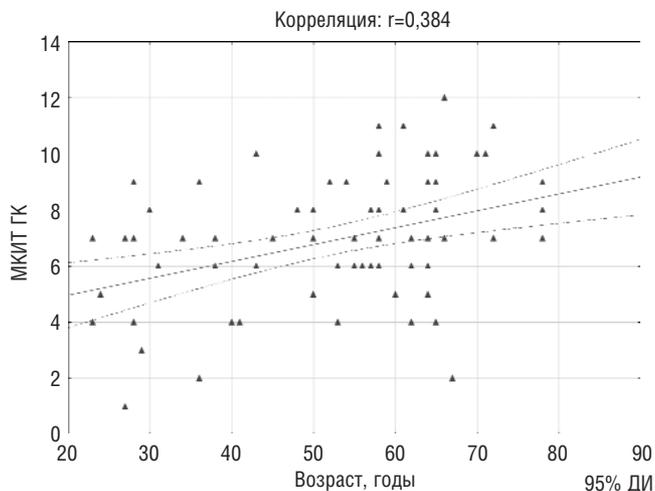


Рис. 2. Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к возрасту больных

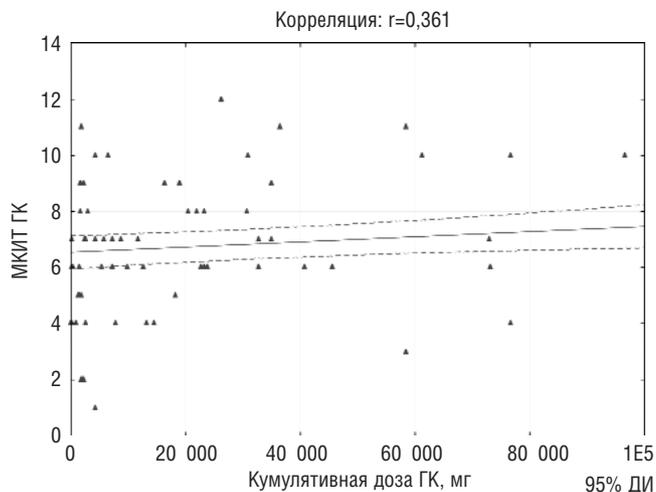


Рис. 3. Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к кумулятивной дозе ГК, мг

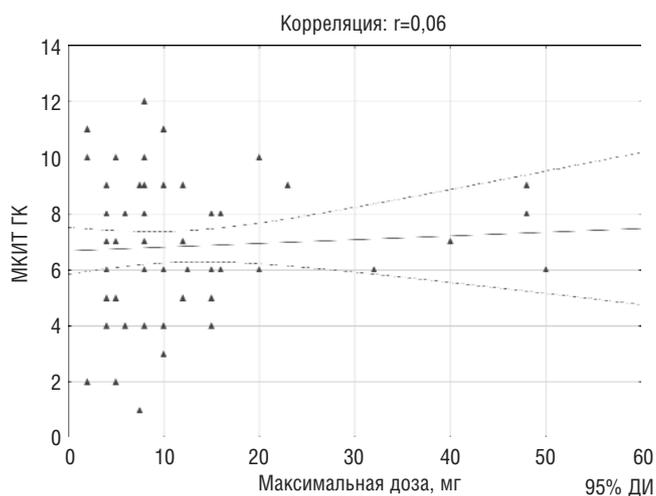


Рис. 4. Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к максимальной дозе ГК, мг

ных ГК. Так, годовая стоимость нефатального инфаркта миокарда составляла 26 471 доллар США, а перелома – не менее 18 357 долларов США [13]. В настоящее время число публикаций о НР, обусловленных лечением ГК, не уменьшается [9, 14, 15], поэтому многие ревматологи отрицательно относятся к их применению [16, 17]. Следует, однако, учитывать, что «токсичность» терапии ГК при РА может быть преувеличена, поскольку информация о НР высоких доз ГК переносится на больных РА, получающих низкие дозы препарата, а при анализе данных регистров и наблюдательных исследований может присутствовать систематическая ошибка, связанная с тем, что ГК обычно назначают тяжелым больным РА [18]. Появление новых иммуномодулирующих препаратов дает возможность уменьшить потребность в ГК и снизить число их НР [19, 20]. Для того чтобы выяснить реальную значимость стероидсберегающего эффекта новых лекарственных препаратов, необходимо оценить их способность предупреждать НР, связанные с ГК. Недавно был разработан КИТ ГК, предназначенный для такой оценки [11], но вычисление его в обычной клинической практике вызывает затрудне-

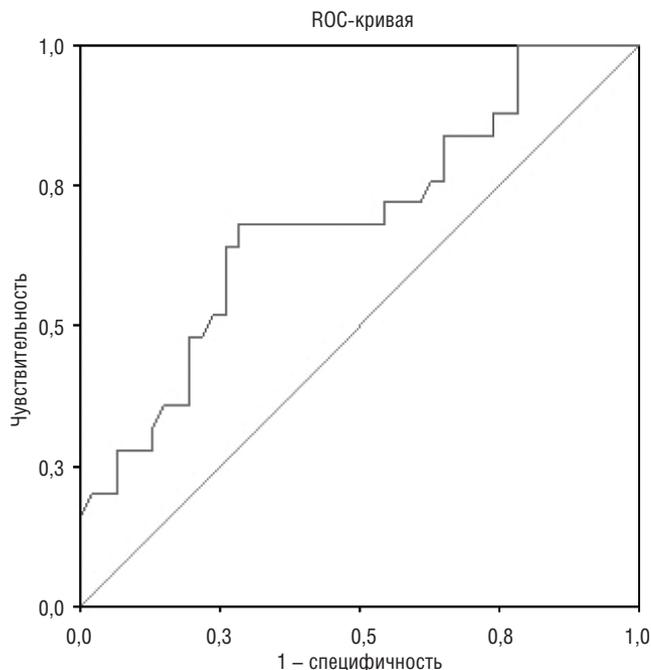


Рис. 5. ROC-анализ значений кумулятивной дозы ГК, мг

ния, поскольку значения весовых коэффициентов изучаемых показателей очень вариабельны. Поэтому он был упрощен: включенные для анализа показатели оценивались в баллах от 0 до 3. Подсчет МКИТ ГК производили простым суммированием полученных оценок. МКИТ ГК статистически значимо коррелировал с длительностью лечения ($r=0,411$), возрастом ($r=0,384$), кумулятивной дозой ГК ($r=0,361$), но не коррелировал с максимальной дозой ГК ($r=0,06$). Согласно выполненному ROC-анализу, критический уровень кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК составил 17 337,5 мг.

Заключение

МКИТ ГК коррелирует с кумулятивной дозой (позволяя установить ее критический уровень), длительностью лечения, возрастом, что является основанием для дальнейшего изучения возможности его применения в клинической практике с целью оценки, прогнозирования и предупреждения НР.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Настоящее исследование выполнено в рамках НИР по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (АААА-А19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R7.
2. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(3):142-6. doi: 10.1056/NEJM199507203330302
3. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21:1-11. doi: 10.1016/0049-0172(91)90051-Z
4. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115-23. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
5. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006;55:420-6. doi: 10.1002/art.21984
6. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:131-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f51031
7. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1119-24. doi: 10.1136/ard.2008.092163
8. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low-to medium dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1833-8. doi: 10.1136/ard.2008.100008
9. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285-93. doi: 10.1136/ard.2005.038638
10. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Patients' and rheumatologists' perspectives on glucocorticoids an exercise to improve the implementation of the EULAR recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1015-21. doi: 10.1136/ard.2009.114579
11. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):543-6.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
13. Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2011;33:1413-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009
14. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Ковалев ВЮ. Глюкокортикоиды в ревматологии. Москва; 1998. 160 с. [Nasonov EL, Chichasova NV, Kovalev VYu. *Glukokortikoidy v revmatologii* [Glucocorticoids in rheumatology]. Moscow; 1998. 160 p. (In Russ.)].
15. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560-7. doi: 10.1136/ard.2007072157
16. Caplan L, Wolfe F, Russel AS, et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. *J Rheumatol*. 2007;34:696-706.
17. Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;8(2):28-34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):28-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
18. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
20. Fortunet C, Pers YM, Lambert J, et al. Tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:672-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu339

Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Аронова Е.С.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Сигидин Я.А.¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
211123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²86, Enthusiasts Shosse, Moscow 111123

Контакты:
Евгения Сергеевна Аронова;
eugpoz@mail.ru

Contact:
Evgenia Aronova;
eugpoz@mail.ru

Поступила 25.08.19

Широкий спектр генно-инженерных биологических препаратов, введенных в клиническую ревматологию за последние годы, обуславливает особый интерес к их переносимости. В статье представлены собственные данные авторов, а также обзор зарубежной литературы, посвященной данному вопросу.

Цель исследования – проанализировать переносимость инфликсимаба (ИНФ) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ было включено 135 больных РА, получавших ИНФ в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами или в виде монотерапии.

Результаты и обсуждение. Общая переносимость ИНФ была удовлетворительной. Неблагоприятные реакции (НР) отмечались в 28,1% случаев, в том числе у 19 (14,1%) пациентов – серьезные НР, потребовавшие отмены препарата.

Заключение. Наилучшая переносимость отмечалась при использовании комбинации ИНФ и метотрексата. Авторы обращают внимание на необходимость врачебного осмотра перед каждым введением препарата.

Ключевые слова: биологическая терапия; генно-инженерные биологические препараты; инфликсимаб; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; неблагоприятные реакции; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Аронова ЕС, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):31-36.

INFLIXIMAB TOLERANCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE
Aronova E.S.¹, Lukina G.V.^{1,2}, Sigidin Ya.A.¹

A wide range of biological agents recently introduced into clinical rheumatology determines a special interest in their tolerance. The paper presents the authors' own data, as well as a review of foreign literature on this issue.

Objective: to analyze the tolerability of infliximab (INF) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice

Subjects and methods. The analysis included 135 RA patients receiving INF alone or in combination with disease-modifying antirheumatic drugs.

Results and discussion. The total tolerance of INF was satisfactory. Adverse reactions (ARs) were noted in 28.1% of cases, including in 19 (14.1%) patients who had serious ARs that required drug discontinuation.

Conclusion. The best tolerance was observed with a combination of INF and methotrexate. The authors draw attention to the need for medical examination prior to each drug administration.

Keywords: biological therapy; biological agents; infliximab; tumor necrosis factor- α inhibitors; adverse reactions; rheumatoid arthritis.

For reference: Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. Infliximab tolerance in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):31-36 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-31-36

Основанием для создания и использования в клинической практике препарата инфликсимаб (ИНФ) послужило выявление важнейшей роли фактора некроза опухоли α (ФНО α) в развитии иммуновоспалительных процессов. Одним из первых ингибиторов ФНО α явился ИНФ. Он представляет собой химерное (состоящее на 75% из человеческого и на 25% из мышиноного белка) антитело к ФНО α . Успех его применения доказал правильность исходных теоретических предположений и во многом обусловил создание других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе с иным механизмом действия.

ИНФ применяется в мировой клинической практике с 1998 г. и является первым ГИБП, зарегистрированным в 2001 г. в нашей стране для лечения больных ревматическими заболеваниями. К настоящему моменту нако-

плен большой опыт успешного применения ИНФ у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориатическим артритом, при болезни Крона и язвенном колите у взрослых, детей и подростков.

Естественно, что введение в практику принципиально нового препарата с неизвестным ранее механизмом действия заставило уделить особое внимание изучению спектра неблагоприятных реакций (НР), возникающих на фоне его применения. Полученные при этом данные имеют важное значение для оценки переносимости не только данного препарата, но и всего класса ингибиторов ФНО α . Они помогают определить их место в современной антиревматической терапии.

Цель исследования – проанализировать переносимость ИНФ у больных РА в реальной клинической практике.

Материал и методы

Мы провели собственное исследование переносимости терапии ИНФ у 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. У всех больных до включения в исследование была неэффективна предшествующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали метотрексат (МТ) в дозе 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед), 23 – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП; 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $6,9 \pm 2,9$ мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью ИНФ 22,2% пациентов.

Результаты

НР были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми НР были инфузионные реакции, включая снижение артериального давления (АД) на 10–20 мм рт. ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара, наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 (11%) пациентов.

НР, не требовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 (2,9%) пациентов. У одной из них на фоне лечения отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции. У другой после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался herpes labialis, а после 9-й инфузии ИНФ наблюдалась эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата. У третьей пациентки после 4-й инфузии развился кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения ИНФ. В четвертом случае у больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии.

Только у 19 (14,1%) пациентов отмечались серьезные НР, требовавшие отмены ИНФ, и в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением ИНФ (декомпенсация хронической почечной недостаточности вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных НР с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактические реакции (у 8 пациентов). У одной из них во время 4-й инфузии развились коллапс, выраженные боли в мышцах и усиление болей в суставах. Отек Квинке возник у одной больной во время 5-й инфузии. Еще в двух случаях ИНФ был отменен в связи с развитием крапивницы и выраженного кожного зуда. У одного пациента после 6-й инфузии ИНФ локально отмечался аллергический васкулит в области нижней трети правой голени. У двух больных ИНФ был отменен в связи с возникновением значительной одышки во время его введения. У одной пациентки отмечалось развитие фиксированной

токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые стороны и субмаммарные складки с двух сторон.

Второе место по частоте занимали серьезные инфекционные НР, отмечавшиеся у 7 (5,2%) пациентов. У двух из них наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной – после 6-й инфузии, у другой – после 8-й), в обоих случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. У одной пациентки после первой инфузии ИНФ развился фурункулез. В других случаях мы наблюдали абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит в области I плюснефалангового сустава. Еще у одной пациентки зафиксировано развитие гнойного артрита I плюснефалангового сустава справа и флегмоны правой стопы.

У двух пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиологические симптомы на фоне инфузии ИНФ или вскоре после нее. У одной из них после первой инфузии возникла мерцательная аритмия. У другой, также после первой инфузии, появились боли в области сердца без признаков патологии по данным электрокардиографии.

В двух случаях (1,5%) отмена ИНФ была связана с кожным поражением. У одной больной после 7-й инфузии появились псориазические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после второй инфузии развились симметричные язвы нижних третей голени.

Мы отдельно рассмотрели частоту возникновения НР на фоне сочетания различных БПВП и ИНФ, а также на фоне монотерапии ИНФ. Из таблицы видно, что НР чаще возникали на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и ИНФ (37,5%) по сравнению как с комбинацией МТ и ИНФ ($p=0,01$), так и с монотерапией ИНФ ($p=0,06$). Между группами монотерапии ИНФ и сочетанной терапии (ИНФ+МТ) значимых различий по частоте возникновения НР не выявлено ($p=0,4$).

Обсуждение

Ниже рассматриваются основные НР ИНФ по данным литературы.

Инфузионные реакции. Инфузионные реакции являются наиболее частым вариантом НР. Они возникают во время введения ИНФ или в течение первых нескольких часов после инфузии. К ним относятся озноб и повышение температуры тела (иногда до 40 °С), головная боль, кожная сыпь (у части больных – с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгии, боль в мышцах, артериальная гипертензия или гипотензия, тошнота, рвота, отеки, головокружение, дисфагия, одышка, боль в животе или в пояснице, стеснение в груди или горле, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение АД достигало степени глубокого коллапса. В отдельных случаях клиническая картина соответствовала развивающемуся анафилактическому шоку. Значительная часть инфузионных НР в случаях нерезкой выраженности не требовали отмены лечения [1].

Инфекции. В процессе лечения ИНФ нередко наблюдается развитие инфекций – как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [2]. Описывались также более серьезные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [2–4]. С.С. Grijalva и соавт. [5] показали, что лечение ИНФ у больных РА ассоциировано со значительно большим риском возникновения серьезных инфекционных НР по сравнению с этанерцептом (ЭТЦ) [скорректированное

Частота возникновения НР в зависимости от характера терапии

Сопутствующие БПВП	Частота НР
МТ	14,3% (15/105)
Лефлуномид	37,5% (6/16)
Нет	12,4% (2/14)

отношение рисков (сОР) 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,47] или адалимумабом (АДА; сОР 1,23; 95% ДИ 1,02–1,48), в то время как между ЭТЦ и АДА значимых различий не выявлено.

В 2017 г. Hongxing Liao и соавт. [6] опубликовали результаты метаанализа 12 статей, посвященных оценке частоты возникновения инфекционных НР у больных РА, получающих различные ингибиторы ФНО α (ИНФ, АДА, ЭТЦ). В восьми работах, включая три сравнительных исследования ЭТЦ и ИНФ, одно – ЭТЦ и АДА и четыре – всех трех препаратов, сообщалось о повышении риска развития серьезных инфекций у больных, получавших ИНФ или АДА, по сравнению с больными, получавшими ЭТЦ [отношение рисков (ОР) 0,63; 95% ДИ 0,40–0,97; $p=0,04$]. В шести исследованиях из двенадцати было показано, что лечение ЭТЦ сопряжено с меньшим риском развития туберкулезной инфекции по сравнению как с объединенной группой ИНФ и АДА, так и с ИНФ отдельно (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06–0,56; $p=0,003$).

Туберкулез. Туберкулез привлекает особое внимание среди инфекционных НР, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНО α по отношению к этой инфекции [7]. Риск развития туберкулеза у больных РА при лечении антагонистами ФНО α по сравнению с пациентами, которые их не получают, составляет 4,35–8,5 [8]. Существенно, что на фоне терапии этими препаратами частота туберкулеза заметно выше, чем заболеваемость другими тяжелыми инфекциями [9]. Поэтому до назначения ИНФ необходимо оценить риск развития туберкулеза у каждого пациента [10].

Вирусные инфекции. При наличии признаков гепатита В ИНФ определенно не показан [11]. Так, по данным R. Perez-Alvarez и соавт. [12], реактивация гепатита В произошла у 35 из 89 (39%) HbSAg-позитивных пациентов, получавших ингибиторы ФНО α . Частота реактивации гепатита В у носителей HbSAg была в 7 раз выше, чем у реконвалесцентов. На фоне профилактической противовирусной терапии она была значительно ниже, чем у тех пациентов, которым такое лечение не проводилось (23 и 62% соответственно). Отдельно отмечалось, что, по сравнению с ЭТЦ, ИНФ ассоциировался с более высокой частотой гепатотоксичностью (около 5% пациентов погибли в результате развившейся печеночной недостаточности). Сходные данные получены и другими исследователями [13]. Имеются сообщения о тяжелых обострениях гепатита В после применения ИНФ, вызвавших летальный исход [14]. В то же время существуют работы, иллюстрирующие безопасность применения ИНФ у HbSAg-негативных носителей anti-HBc α [15].

Представляют интерес также данные, касающиеся применения ИНФ у больных гепатитом С. Так, M. Pomplil и соавт. [16] отмечают безопасность применения ингибиторов ФНО α у этой группы больных, за исключением пациентов с циррозом печени, однако перед назначением ГИБП им показано обследование у гепатолога для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии.

Таким образом, при использовании ИНФ необходимо сохранять настороженность в отношении возникновения НР, а наличие сопутствующих клинически значимых инфекций является противопоказанием для его назначения [17].

Тяжелым осложнением терапии ИНФ может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая представляет собой демиелинизирующее заболевание, ассоциированное с реактивацией вируса JC у имму-

нологически скомпрометированных пациентов [18, 19]. В клинической практике преобладают симптомы нарушения высших мозговых функций, очаговых корковых изменений (гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, дисфагия, расстройства чувствительности). Течение заболевания прогрессирующее, несмотря на прекращение иммуносупрессивной терапии, и заканчивается летальным исходом. Таким образом, представляется целесообразным динамический мониторинг неврологического статуса у пациентов, получающих ИНФ.

Онкологические заболевания. В ряде исследований в процессе лечения ИНФ у отдельных больных обнаруживались злокачественные новообразования [20, 21]. Некоторые авторы отмечают увеличение риска развития лимфом на фоне его применения [22]. Однако другие работы не подтверждают эти данные. Y. Chen и соавт. [23] по результатам метаанализа 59 исследований отмечают значимое увеличение частоты онкологической патологии у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями по сравнению с общей популяцией. Однако применение ингибиторов ФНО в большинстве случаев не усугубляет эту ситуацию. Имеются лишь отдельные сообщения о небольшом увеличении риска развития немеланомного рака кожи у больных РА [24, 25]. В частности, L.K. Mercer и соавт. [26] наблюдали повышение частоты развития базальноклеточной карциномы у больных РА, получающих ИНФ [5,04 (59/11 700) на 1000 человеко-лет] по сравнению с группой контроля (сОР 1,73; 95% ДИ 1,14–2,62) [26]. G. Farshid и соавт. [27] опубликовали сообщение о случае развития миксофибросаркомы в месте регулярного введения АДА у больной псориатическим синовитом. По данным других работ, частота злокачественных новообразований при использовании ингибиторов ФНО α существенно не превышала таковую среди больных РА, которые их не получали [28, 29]. Таким образом, при наличии ревматических заболеваний ингибиторы ФНО α не увеличивают риск развития онкологической патологии в целом, а также лимфомы и меланомы. Для изучения взаимосвязи между применением ингибиторов ФНО α и первично возникшим немеланомным раком кожи необходимы дополнительные исследования.

Поражения кожи. A.N. Collamer и D.F. Battafarano [30] описывают 207 случаев возникновения индуцированного ИНФ псориаза у пациентов с различными ревматическими болезнями (РА, серонегативный спондилоартрит), а также болезнью Крона.

Кардиологические осложнения. После введения ИНФ в практику некоторые авторы предполагали, что он может давать положительный эффект при лечении сердечной недостаточности. R.C. Santos и соавт. [31] проанализировали гемодинамические показатели 14 больных РА без сопутствующей сердечной патологии после введения ИНФ. У всех пациентов отмечалось уменьшение ударного объема сердца и повышение АД по сравнению с контрольным введением изотонического раствора натрия хлорида этим же пациентам через 2 нед. Таким образом, всем пациентам, получающим ИНФ, необходимо проводить мониторинг основных гемодинамических показателей (АД и частоты сердечных сокращений) до и после инфузии препарата, а серьезная патология кровообращения является противопоказанием к назначению ИНФ.

Гематологические изменения. У больных, получающих ИНФ, встречаются также гематологические нарушения. По данным W. Miehsler и соавт. [32], в австрийской

когорте пациентов, получавших ИНФ, в 0,5% случаев встречалась тромбоцитопения, тогда как в группе плацебо снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$ зафиксировано в 0,2% случаев. Суммируя данные литературы, можно сделать вывод, что тромбоцитопения является нечастой НР, при выявлении которой рекомендуется прежде всего исключение других этиологических причин ее возникновения.

По данным R. Hastings и соавт. [33], из 367 больных у 18,8% был зафиксирован по крайней мере один эпизод нейтропении (количество лейкоцитов не превышало $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$) на фоне лечения ИНФ, но только у 6% из них наблюдались инфекционные НР. Авторы отмечают, что наиболее часто нейтропения развивалась у пациентов, имевших в анамнезе эпизоды снижения числа нейтрофилов на фоне применения БПВП (ОР 4,85; 95% ДИ 3,29–7,05; $p < 0,001$), а также при наличии нейтропении (менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) до начала лечения ИНФ (ОР 3,79; 95% ДИ 2,56–5,45).

N. Cancelliere и соавт. [34] описали эпизод развития кожного зуда и эозинофилии у 80-летней женщины, получавшей ИНФ по поводу РА. На фоне применения ИНФ были описаны также легочная эозинофилия, эозинофильный целлюлит, эозинофильный фасциит и atopический дерматит [35, 36].

Аутоиммунность. У заметного числа пациентов при лечении ИНФ в сыворотке появляются антинуклеарные антитела и, реже, антитела к двуспиральной ДНК, но их клиническое значение пока остается неясным [37, 38]. В единичных случаях развивался синдром лекарственной системной красной волчанки (в том числе с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевавший обратное развитие после отмены препарата [39, 40].

Редко встречающиеся неблагоприятные реакции. Редкой, но тяжелой НР, обусловленной ИНФ, может быть не связанная с вирусной инфекцией печеночная токсичность, возникающая в разные сроки после начала терапии – от 2 нед до 1 года. Она проявляется желтухой и значительным повышением активности трансаминаз [41, 42]. В части случаев диагностировался аутоиммунный гепатит [43, 44]. Описывалось развитие печеночной недостаточности с летальными исходами или необходимостью трансплантации печени [45]. R. Parekh и соавт. [46] выделили две клинические формы ИНФ-индуцированной патологии печени – печеночноклеточный тип, протекающий с повышением уровней трансаминаз, и аутоиммунный тип, ключевым механизмом патогенеза которого является образование аутоантител (антинуклеарного фактора, антител к гладкой мускулатуре, антимитохондриальных антител). Причины развития гепатотоксичности при назначении ИНФ больным без исходных признаков патологии печени пока неясны и требуют дополнительного изучения.

Среди очень редких НР описывались неврит зрительного нерва [47, 48], саркоидоз [49], дерматомиозит [50], перикардит [51] и синдром Гийена–Барре [52].

Представляет большой интерес обобщенная сравнительная характеристика переносимости ГИБП с различными особенностями механизмов действия как в виде монотерапии, так и при сочетании с МТ. В Кокрановском обзоре 2011 г. J.A. Singh и соавт. [53] провели оценку безопасности девяти ГИБП, включая ИНФ, на основании данных 160 рандомизированных клинических исследований и 46 расширенных исследований с участием 60 тыс. больных. Было показано, что, по сравнению с группой контроля, ГИБП ассо-

цируются с более высоким риском возникновения НР [отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% ДИ 1,09–1,50], а также с риском прекращения терапии вследствие развития НР (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,20–1,86) и риском реактивации туберкулезной инфекции (ОШ 4,68; 95% ДИ 1,18–18,60). Аналогичные выводы представлены в Кокрановском обзоре 2016 г., посвященном эффективности и переносимости тофацитиниба и 9 ГИБП (ЭТЦ, АДА, ИНФ, абатацепта, ритуксимаба, анакинры, голимумаба, цертолизумаба пэгзола, тоцилизумаба) [54]. В результате анализа 79 рандомизированных контролируемых исследований было отмечено, что у больных, не ответивших на терапию МТ или стандартными БПВП, применение большинства ГИБП в стандартной или высокой дозе в сочетании с МТ приводило к досрочному прекращению исследования из-за развития НР чаще, чем в группе плацебо. При изолированной оценке переносимости ИНФ авторы отмечают высокую частоту инфузионных реакций, реактивации вирусного гепатита В, возникновения лимфомы *de novo*, а также усугубления сердечной недостаточности с нарастанием летальности.

Следует отметить также, что с начала второй декады XXI в. большой интерес у ревматологов вызывает изучение и внедрение в практику биоаналогов ГИБП. К 2019 г. разработано восемь биоаналогов ИНФ, четыре – АДА и два – ЭТЦ. В ближайшие несколько лет этот список будет пополняться по мере истечения сроков патентов на оригинальные ГИБП. В настоящее время в России зарегистрированы два биоаналога ИНФ – Фламмэгис (производитель Celltrion, дата регистрации 06.07.2015 г.) и Инфликсимаб (производитель БИОКАД, дата регистрации 15.01.2018 г.). Для каждого из них была проведена серия рандомизированных клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность, сравнимые с оригинальным препаратом [55–62].

Заключение

По данным нашего исследования можно констатировать удовлетворительную переносимость терапии ИНФ. У 19 (14,1%) пациентов отмечались НР, потребовавшие отмены ИНФ. Среди серьезных НР наиболее часто встречались аллергические реакции (6%) и инфекции (5,2%). Не было отмечено ни одного случая развития туберкулеза или онкологического заболевания. Таким образом, ИНФ обладает удовлетворительной переносимостью и может быть рекомендован для применения в реальной клинической практике, однако перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения НР и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением препарата.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Настоящее исследование выполнено в рамках НИР по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (АААА-А19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп. Москва: Практическая медицина; 2009. 64 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. 2nd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. 64 p. (In Russ.)].
2. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010;37(5):928-31. doi: 10.3899/jrheum.091107
3. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al; BSRBR Control Centre Consortium; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq242
4. Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):887-9. doi: 10.3899/jrheum.100251
5. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2331-9. doi: 10.1001/jama.2011.1692
6. Hongxing Liao, Zhixiong Zhong, Zhanliang Liu, Xuenong Zou. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:161-8. doi: 10.1111/1756-185X.12970
7. Kharbanda P, Dagaonkar R, Balakrishnan C, Udawadia ZF. Tumor necrosis factor-alpha blocker induced tuberculosis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1542; author reply 1543. doi: 10.3899/jrheum.100058
8. Giralda S, Mantegani P, Baldissera E, et al. ELISPOT-IFN-gamma assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF-alpha treatment. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1135-41. doi: 10.1007/s10067-010-1532-1. Epub 2010 Jul 20.
9. Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug;16(8):1271-2. doi: 10.1002/ibd.21162
10. Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Rawat R. Recommended screening strategy for preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors in India – followup report. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):209. doi: 10.3899/jrheum.090854
11. Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? *Arthritis Res Ther*. 2010;12:103. doi: 10.1186/ar2899
12. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Nov;90(6):359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
13. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274
14. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1021-9. doi: 10.1007/s10067-010-1523-2
15. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130
16. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):558-64.
17. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Mar;6(3):165-74. doi: 10.1038/nrrheum.2009.279. Epub 2010 Feb 9.
18. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3191-5. doi: 10.1002/art.27687
19. Summut L, Wallis D, Holroyd C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab. *J R Coll Physicians (Edinb)*. 2016 Sep;46(3):163-5. doi: 10.4997/JRCPE.2016.305
20. Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: Forty-eight cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2517-24. doi: 10.1002/art.27511
21. Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr 21;62(7):1024-8. doi: 10.1002/acr.20228
22. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):400-8. doi: 10.1136/ard.2009.117762. Epub 2009 Oct 14.
23. Chen Y, Friedman M, Liu G, et al. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine*. 2018;101:78-88. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.013
24. Raaschou P, Simard JF, Hagelberg CA, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*. 2016 Jan 28;352:i262. doi: 10.1136/bmj.i262
25. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1431-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker113
26. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):869-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200622
27. Farshid G, Prowse P, True B. Epithelioid myxofibrosarcoma developing at the injection site of Adalimumab therapy for psoriatic synovitis. *Eur J Rheumatol*. 2018 Jul;5(2):131-4. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.17083
28. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):755-63. doi: 10.1002/acr.20129
29. Strangfeld A, Hieser F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*. 2010 Jan 8;12(1):R5. doi: 10.1186/ar2904
30. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
31. Santos RC, Figueiredo VN, Martins LC, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(6):698-702. doi: 10.1590/S0104-42302012000600015
32. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4: 221-56. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.001

33. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):764-9. doi: 10.1002/acr.20037
34. Cancelliere N, Barranco P, Vidaurrazaga C, et al. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:248-9.
35. Tugnet N, Youssef A, Whallett AJ. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis) secondary to infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:195-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker322
36. Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:444-5. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.021
37. Alshekaili J, Li C, Cook MC. Heterophile interference accounts for method-specific dsDNA antibodies in patients receiving anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):891-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq018. Epub 2010 Feb 23.
38. Saraceno R, Specchio F, Torres T, et al. The significance of the development of antinuclear antibodies during infliximab treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug;69(2):314. doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.020
39. Vaz JLP, Andrade CAF, Pereira AC, et al. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(4):358-64. doi: 10.1016/S2255-5021(13)70049-X
40. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011 May;50(5):619-25. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04871.x
41. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al; on behalf of the CORRONA Investigators. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1612-7. doi: 10.1136/ard.2009.112136
42. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):558-64.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.025
43. Goujon C, Dahel K, Berard F, et al. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):e43-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.029
44. Cravo M, Silva R, Serrano M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with crohn's disease with no relapse after switching to adalimumab. *BioDrugs*. 2010 Dec 14;24 Suppl 1:25-7. doi: 10.2165/11586210-000000000-00000
45. Kinnunen U, Farkkila M, Makisalo H. A case report: ulcerative colitis, treatment with an antibody against tumor necrosis factor (infliximab), and subsequent liver necrosis. *J Crohn's Colitis*. 2012 Jul;6(6):724-7. doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.004
46. Parekh R, Kaur N. Liver injury secondary to anti-TNF-alpha therapy in inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:956463. doi: 10.1155/2014/956463
47. Aasly JO. Bilateral Optic Neuritis Associated with the Use of Infliximab. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2011;2011:232986. doi: 10.1155/2011/232986
48. Faillace C, de Almeida JR, de Carvalho JF. Optic neuritis after infliximab therapy. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):1101-3. doi: 10.1007/s00296-011-2316-x
49. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new «class effect» paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):313-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.003
50. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):780-4. doi: 10.1001/archdermatol.2010.142
51. Dipasquale V, Gramaglia SMC, Catena MA, Romano C. Pericarditis during infliximab therapy in paediatric ulcerative colitis. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(1):107-9. doi: 10.1111/jcpt.12586
52. Patwala K, Crump N, De Cruz P. Guillain-Barre syndrome in association with antitumor necrosis factor therapy: a case of mistaken identity. *Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017-219481. doi: 10.1136/bcr-2017-219481
53. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):Art. No. CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794
54. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5). doi: 10.1002/14651858.CD012183
55. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
56. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:article number 82. doi: 10.1186/s13075-016-0981-6
57. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786
58. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
59. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
60. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):346-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783
61. Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14-25 [Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):14-25 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-14-25
62. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):293-301 [Lila AM, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of the international multicenter randomized double-blind Phase III clinical study ASART-2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):293-301 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-293-301

Клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с семейной средиземноморской лихорадкой, у детей в Армении

Амарян Г.Г.^{1,2}, Саркисян Т.Ф.^{2,3}, Тадевосян А.Э.²

¹Республиканский детский центр периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) Медицинского комплекса «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков, Ереван, Армения; ²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения; ³Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, Ереван, Армения
¹Армения, 0014, Ереван, ул. Мамиконянц, 30;
²Армения, 0025, Ереван, ул. Корьюна, 2; ³Армения, 0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3

¹National Pediatric Familial Mediterranean Fever Center, Arabkir Medical Complex, Institute of Child and Adolescent Health, Yerevan, Armenia;
²M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; ³Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia
¹30, Mamikonyants St., Yerevan, 0014, Armenia;
²2, Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia; ³34/3, Abovyan St., 0001, Armenia

Контакты:
 Гаяне Геворговна Амарян;
 gayaneamaryan@yahoo.com

Contact:
 Gayane Amaryan;
 gayaneamaryan@yahoo.com

Поступила 12.10.19

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, – наиболее распространенное среди армян наследственное заболевание. ССЛ манифестирует в основном в детстве, представляя значительную проблему для детского здравоохранения Армении. В клинической картине ССЛ и васкулитов имеется много общего: лихорадка, абдоминальные боли, артриты, миалгии, поражение кожи. Данные литературы указывают на высокую частоту васкулитов у больных ССЛ в этнически значимых группах по сравнению с общей популяцией.

Цель исследования – изучить клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с ССЛ, у детей в Армении.

Материал и методы. В Республиканском детском центре периодической болезни медицинского комплекса «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков исследована группа из 715 детей с ССЛ (438 мальчиков, 277 девочек, средний возраст – 8,64±0,17 года). Диагноз ССЛ был подтвержден на основании критериев Tel-Hashomer и генетического анализа мутаций гена *MEFV*. Для статистического анализа использовалась программа Epi-Info 2000.

Результаты и обсуждение. Частота васкулитов составила 4,3% (n=31), оказавшись, в целом, выше, чем предполагалось. В частности, геморрагический васкулит (ГВ) был диагностирован у 1,5% детей (n=11), затяжная фебрильная миалгия (ЗФМ) – у 2,7% (n=20), болезнь Бехчета (ББ) – у 0,1% (n=1). Больные характеризовались ранним началом ССЛ (в среднем в 3 года) со среднетяжелым/тяжелым течением, частыми приступами, преобладанием суставного синдрома, чаще острого рецидивирующего артрита, присоединением клинической картины васкулита в среднем через 5–6 лет после начала ССЛ, а генетически – М694V-гомозиготным генотипом (М694V/М694V). ГВ и ЗФМ наблюдались соответственно у 2,9 и 4,6% больных с М694V-гомозиготным генотипом (p<0,02).

Заключение. Частота васкулитов, ассоциированных с ССЛ, у детей в Армении составила 4,3%: ГВ был диагностирован у 1,5% пациентов, ЗФМ – у 2,7%, ББ – у 0,1%. Полученные данные позволяют рассматривать ГВ и ЗФМ как дополнительные маркеры тяжелого течения ССЛ, а М694V-гомозиготный генотип – как фактор риска развития ЗФМ. Они также указывают на целесообразность *MEFV*-мутационного скрининга у детей с васкулитами в Армении на предмет ассоциации с ССЛ для ранней диагностики заболевания, своевременного назначения колхицина, предупреждения осложнений.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; васкулиты; дети; ген *MEFV*; клинические, генетические особенности; Армения.

Для ссылки: Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Тадевосян АЭ. Клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с семейной средиземноморской лихорадкой, у детей в Армении. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):37–41.

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER-ASSOCIATED VASCULITIDES IN CHILDREN OF ARMENIA

Amaryan G.G.^{1,2}, Sarkisian T.F.^{2,3}, Tadevosyan A.E.²

Family Mediterranean fever (FMF), or a periodic disease, is the most common hereditary disease among Armenians. FMF manifests mainly in childhood, presenting a significant problem for the pediatric health care system in Armenia. The clinical presentations of FMF have much in common with that of vasculitides: fever, abdominal pains, arthritis, myalgias, and skin damage. The data available in the literature indicate the high incidence of vasculitides in patients with FMF in the ethnically significant groups compared with the general population.

Objective: to investigate the clinical and genetic characteristics of FMF-associated vasculitides in children of Armenia.

Subjects and methods. The National Pediatric FMF Center, Arabkir Medical Complex, Institute of Child and Adolescent Health, examined a group of 715 children (438 boys, 277 girls; mean age, 8.64±0.17 years) with FMF. The diagnosis of FMF was confirmed using the Tel-Hashomer criteria and the *MEFV* gene mutation analysis. The Epi-Info 2000 program was used for statistical analysis.

Results and discussion. The rate of vasculitides was 4.3% (n=31), being generally higher than expected. In particular, the diagnoses made were Henoch-Schönlein purpura (HSP) in 11 (1.5%) children, protracted febrile myalgia (PFM) in 20 (2.7%), and Behcet's disease (BD) in 1 (0.1%) patient. The patients were characterized by early-onset FMF (at an average of 3 years) with a moderate/severe course, frequent episodes, a predominance of articular syndrome, more commonly acute relapsing arthritis, with the addition of clinical presentations of vasculitis on average 5–6 years after the onset of FMF, and genetically by the M694V homozygous genotype (M694V/M694V). HSP and PFM were observed in 2.9 and 4.6% of patients with the M694V homozygous genotype, respectively (p<0.02).

Conclusion. The rate of FMF-associated vasculitides in the children of Armenia was 4.3%: HSP, PFM, and BD were diagnosed in 1.5, 2.7, and 0.1% of patients, respectively. The findings allow HSP and PFM to be considered as additional markers for the severe course of FMF and the M694V homozygous genotype as a risk factor for PFM. They also

indicate the feasibility of the *MEFV* gene mutation screening in children with vasculitides in Armenia for an association with FMF for early diagnosis of the disease, timely administration of colchicine, and prevention of complications.

Keywords: familial Mediterranean fever; vasculitides; children; *MEFV* gene; clinical and genetic characteristics; Armenia.

For reference: Amaryan GG, Sarkisian TF, Tadevosyan AE. Clinical and genetic characteristics of familial Mediterranean fever-associated vasculitides in children of Armenia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):37-41 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-37-41

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; Familial Mediterranean Fever – FMF), или периодическая болезнь, – наиболее распространенное заболевание из группы аутовоспалительных наследственных синдромов периодической лихорадки (Hereditary Periodic Fever Syndromes). ССЛ характеризуется возвратными приступами лихорадки и асептического полисерозита (перитонит, плеврит, синовит), развитием аутовоспалительного процесса, нарушением функции иммунной системы. Системный амилоидоз, в частности, амилоидоз почек – наиболее тяжелое осложнение ССЛ, ведущее к развитию хронической почечной недостаточности. ССЛ встречается в основном среди популяций средиземноморского происхождения (евреев, армян, арабов, турок).

Будучи исторически эндемичным заболеванием, ССЛ широко распространена в Армении (5–23 случая на 10 тыс. человек), где отмечается высокая частота гетерозиготных носителей мутаций гена *MEFV* (1:3–4, или 0,21) [1, 2]. Однако наряду с типичным течением ССЛ у детей в Армении чаще, чем предполагалось, диагностируются неполные формы ССЛ с атипичным течением, а также сопутствующие иммунные заболевания – ювенильный идиопатический артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, неамилоидные ренальные васкулиты и др., что затрудняет своевременную диагностику ССЛ [3]. Особого внимания заслуживает возрастание в последние годы числа васкулитов, ассоциированных с ССЛ: геморрагического васкулита (пурпуры) Шенлейна–Геноха (ГВ), затяжной фебрильной миалгии (ЗФМ), болезни Бехчета (ББ), узелкового полиартериита (УП), в клинической картине которых много общего: лихорадка, абдоминалгии, артриты, миалгии, поражения кожи и др., что резко затрудняет их дифференциальную диагностику. В то же время лечебная тактика при этих заболеваниях, равно как и исход васкулита при ССЛ, разные. Это обуславливает повышенную ответственность при постановке диагноза и ведении этих больных [4].

В этнически значимых по ССЛ популяциях почти у 3% больных ССЛ диагностируются указанные 4 вида васкулитов, генетически ассоциированных с ССЛ, поскольку подтверждена их более высокая частота по сравнению с общей популяцией. В частности, доказана ассоциация ССЛ с ГВ в 2,6–5% случаев, с ББ – в 4%, с УП – в 0,8–1%, с ЗФМ – в 0,5% [5–7].

При ассоциации с ССЛ эти васкулиты, как правило, имеют более тяжелое, нередко атипичное течение, торпидное к базисной терапии, и в большинстве случаев лечатся глюкокортикоидами (ГК). Васкулиты наблюдаются в молодом возрасте, как предшествуя приступам ССЛ, так и следуя за ними, отягощая течение болезни [8]. Так, УП при сочетании с ССЛ, несмотря на иммуносупрессивную терапию, чаще имеет тяжелое течение, нередко осложняясь периренальной гематомой. Комбинация дегидратации вследствие лихорадки и васкулита при УП может также способствовать тромбозу печеночной вены с развити-

ем синдрома Бадда–Киари. Общие с ССЛ клинические проявления описаны также при ББ, являющейся, в отличие от ССЛ, мультифакториальным аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с комплексом гистосовместимости HLA, при этом оба заболевания имеют некоторые общие патофизиологические признаки, связанные, в частности, с неадекватной активацией нейтрофилов [9]. Патогенез васкулитов у пациентов с ССЛ до конца не ясен. Однако высокая частота циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК; >50%), потребление комплемента, бесконтрольная продукция фактора некроза опухоли α , отмечаемые при ССЛ, подтверждают важную роль иммуноопосредованных механизмов в развитии этого заболевания [10].

С учетом нарушений воспалительного ответа, отмечаемых у здоровых носителей мутаций гена *MEFV*, ряд авторов рассматривают мутации *MEFV* как генетический фактор, вовлеченный в патогенез ССЛ-ассоциированных васкулитов (ГП, УП, ББ, ЗФМ) и способствующий их развитию [11–14]. Вероятно, могут существовать и другие гены, вовлеченные в патогенез васкулитов [4, 15]. Генетический дефект при ССЛ может как стать триггером для развития васкулитов в качестве эпигенетического феномена, так и способствовать их проявлению посредством таких вторичных триггеров, как иммунологические или внешнесредовые факторы (пол, сывороточный амилоид А, некоторые гены, ответственные за развитие артритов, воспалительных заболеваний кишечника, ренальных васкулитов), которые могут играть роль модифицирующих факторов [10, 12, 14]. Гетерозиготное носительство какой-либо одной из мутаций *MEFV*, в основном М694V, выявлено у 33,8% больных без клинических проявлений ССЛ, но с достоверным повышением маркеров острого воспаления – СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ) [14].

Доказано, что наиболее патогенные и высокопенетрантные мутации гена *MEFV* – М694V, М680I, V726A, М694I – при указанных васкулитах встречаются достоверно чаще по сравнению с общей популяцией. В частности, мутации М694V, V726A, E148Q предрасполагают к развитию ББ с повышенным риском формирования венозных тромбозов, при которой их частота составляет 2,6; 2,6 и 5,2%, тогда как в контрольной группе – 0; 0 и 2,9% соответственно [15].

Мутации гена *MEFV* считаются важным предрасполагающим генетическим фактором также при ГВ – одном из наиболее распространенных в детском возрасте васкулитов [16]. Частота ГВ в 5–7 раз выше среди больных ССЛ по сравнению с общей популяцией. ГВ при ассоциации с ССЛ имеет более длительное течение, часто требуя назначения ГК, диагноз ССЛ при этом у них ставится раньше.

Для больных ССЛ, страдающих ЗФМ, мутация М694V также считается характерной [12]. ЗФМ, рассматриваемая как одна из форм васкулитов, наблюдается при

ССЛ реже, в основном у гомозигот по *MEFV* с тяжелым течением болезни, а также при атипичном течении ССЛ [17]. Нередкое отсутствие классических симптомов ССЛ у больных ЗФМ требует обязательного проведения генетического анализа *MEFV*. Она проявляется затяжной лихорадкой (от нескольких дней до 1–2 мес), интенсивными симметричными мышечными болями в области нижних конечностей, абдоминалгией без признаков перитонита, диареей, артритом/артралгиями, транзиторной сыпью, имитирующей ГВ. Характеризуется повышением СОЭ, лейкоцитозом, гиперглобулинемией при нормальном содержании креатинфосфокиназы (КФК). При электромиографии выявляются признаки неспецифических воспалительных изменений по типу миопатии. При ЗФМ нередко отмечается резистентность к колхицину, эффективна терапия ГК в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Учитывая частое повышение титра антистрептолизина О у больных ССЛ с ЗФМ, стрептококковая инфекция может рассматриваться как один из индуцирующих агентов [13]. Иногда ЗФМ требуется дифференцировать от нейро- и миопатий, вызванных токсическим воздействием высоких доз колхицина и сочетающихся с повышением уровня КФК в крови.

Цель работы – исследование клинических и генетических особенностей васкулитов, ассоциированных с ССЛ, у детей в Армении.

Материал и методы

Исследовано 715 больных ССЛ армянской национальности (438 мальчиков и 277 девочек) в возрасте от 3 мес до 17 лет (средний возраст – $8,64 \pm 0,17$ года), наблюдавшихся в Республиканском детском центре периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадкой) [РДЦ ПБ (ССЛ)] медицинского комплекса «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков (МК «Арабкир» – ИЗДП) в 1997–2008 гг. Постановка клинического диагноза и определение степени тяжести заболевания проводились по общепринятым международным критериям Tel-Nashomeg [18]. Диагноз ССЛ окончательно подтверждался молекулярно-генетическим анализом в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья Республики Армения (ЦМГ РА), где осуществлялось выделение 12 мутаций гена *MEFV*, наиболее часто встречающихся среди армян, и 23 различных генотипов. Всего было проведено 694 молекулярно-генетических анализа крови с идентификацией мутаций гена *MEFV*, с последовательным их скринингом при наличии клинических симптомов ССЛ. Исследование выполнялось на геномной ДНК больных, выделенной из периферической крови с использованием специальных наборов реагентов Puregene kit (Gentra System, США). Мутации гена *MEFV* определяли молекулярно-генетическими методами с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Молекулярно-генетическая диагностика проведена методами ПЦР и реверс-гибридизации [2, 16]. Для данной группы больных проведено контрольное секвенирование в двух независимых лабораториях (Laboratory of Molecular Genetics, Head, Prof. Serge Amselem, Hospital Armand-Trousseau, Париж, Франция, и “Primex” Laboratory, США), подтвердивших корректность и правильность полученных нами данных. Мутации гена *MEFV* в зависимо-

сти от наличия наиболее пенетрантной мутации M694V, как принято в литературе, были объединены в пять относительно однородных групп: гомозиготы по M694V и другим мутациям; M694V/N; M694V/Другие; Другие/Другие; Другие/N, – внутри которых оценивалась частота симптомов при исследовании клинических и генотипических корреляций (табл. 1).

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ Epi-Info 2000 и Biostat. Для оценки достоверности различий двух количественных показателей использовался двусторонний вариант t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения двух номинальных переменных в таблицах 2×2 был использован критерий соответствия Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, во всех случаях различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычислялись также отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) [19].

Результаты и обсуждение

В исследованной выборке больных ССЛ частота васкулитов составила 4,3% (рис. 1).

Затяжная фебрильная миалгия наблюдалась у 2,8% больных ($n=20$), в основном у мальчиков (15 мальчиков и 5 девочек), с типичной картиной ССЛ (с полисерозитами) среднетяжелого ($n=11$) или тяжелого ($n=9$) течения. У всех больных отмечались признаки васкулита в виде транзиторных кожных проявлений, в основном патогномоничной для ССЛ рожеподобной эритемы (РЭ; $n=8$), острых генерализованных мышечных болей с лихорадкой в течение 1–3 нед, а также острые рецидивирующие артриты (ОРА), в основном моно- и олигоартриты ($n=14$), реже – сакроилит ($n=3$), а также орхит ($n=2$).

Таблица 1 Основные группы генотипов *MEFV* у больных ССЛ ($n=687$)*

Основные группы генотипов <i>MEFV</i>	Число больных, n (%)
Гомозиготы:	237 (34,1)
M694V	211 (30,4)
M680I	16 (2,3)
V726A	8 (1,2)
R761H	2 (0,2)
M694V/N	61 (8,7)
M694V/Другие	257 (37,0)
Другие/Другие	93 (13,4)
Другие/N	39 (5,6)

Примечание. *При исследовании фенотипических и генотипических корреляций из статистической обработки были исключены 7 (1,0%) пациентов без мутаций гена *MEFV* (из-за малочисленности), а также 21 больной (2,9%) без генетического тестирования.

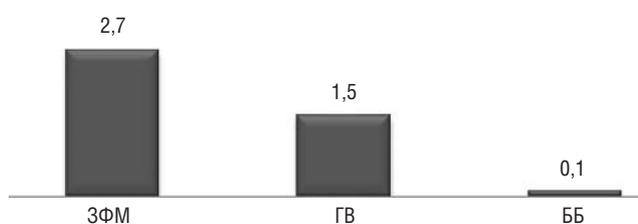


Рис. 1. Частота васкулитов у больных ССЛ

У большинства детей (16 из 20) наблюдалась ранняя манифестация ССЛ до 3 лет (в среднем в $2,61 \pm 0,38$ года) с повышенным в 4 раза риском развития ЗФМ (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,32–11,35; $p=0,015$), а также поздняя диагностика ССЛ (средний возраст на момент установления диагноза – $9,42 \pm 0,72$ года) и позднее начало колхицино-терапии. В остром периоде болезни отмечалось умеренное повышение маркеров острого воспаления – СОЭ и уровня СРБ. У половины детей с ССЛ и ЗФМ был выявлен положительный семейный анамнез по ССЛ, который, однако, не играл существенной роли в ее развитии (ОШ 1,29; 95% ДИ 0,54–3,06; $p=0,72$). С учетом выраженности васкулита и тяжести состояния, наряду с кол-

Таблица 2 Распределение мутаций *MEFV* у больных ССЛ с ЗФМ

Генотипы <i>MEFV</i>	Число больных (n=687)	ЗФМ (n=20)	
		n	%
Гомозиготы:	237	12	5,1
M694V/M694V	211	11	5,2
V726A/V726A	8	1	12,5
Гетерозиготы:	100	4	4,0
M694V/N	61	2	3,3
V726A/N	19	1	5,3
E148Q/N	6	1	16,7
Компаунд/гетерозиготы:	350	4	1,1
M694V/M680I	88	2	2,3
V726A/M680I	63	2	3,2

Таблица 3 ГВ и степень тяжести ССЛ

Степень тяжести ССЛ (баллы)	Число больных (n=715)	ГВ (n=11)	
		n	%
Средняя (6–10)	591	7	1,2
Тяжелая (11)	61	4	6,5

Таблица 4 Частота ГВ и генотипы *MEFV*

Генотипы <i>MEFV</i>	Число больных (n=687)	ГВ (n=11)	
		n	%
Гомозиготы	237	7	3,0
M694V/N	61	1	1,6
M694V/Другие	257	1	0,4
Другие/Другие	93	1	1,0
Другие/N	39	0	0

Примечание. При статистическом анализе ввиду малого количества наблюдений группы простых и компаунд-гетерозигот без мутации M694V были объединены.

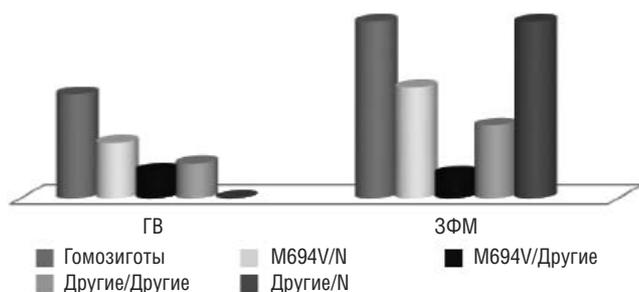


Рис. 2. Риск развития ГВ, ЗФМ и генотипы *MEFV*

хицином проводилась терапия ГК. Большинство детей с ССЛ и ЗФМ были носителями мутации M694V (15 из 20) и M694V-гомозиготного генотипа ($n=11$; $p<0,02$), характеризовались ранним началом ССЛ с ОРА и РЭ (табл. 2).

Таким образом, риск развития ЗФМ (тяжелой формы миалгии, по характеру заболевания – васкулита) ассоциировался как с генотипом (в основном M694V-гомозиготным), так и со степенью тяжести болезни, что позволяет рассматривать ЗФМ как маркер тяжелого течения ССЛ, а M694V-гомозиготный генотип – как фактор риска разви-

тия ЗФМ. *Геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха* был диагностирован у 1,5% детей, больных ССЛ ($n=11$). Они характеризовались ранним началом (в среднем в 3 года; ОШ 3,90; 95% ДИ 1,32–11,35) типичной формы ССЛ со средне-тяжелым ($n=6$) или тяжелым ($n=4$) течением с частыми приступами, ОРА, присоединением клинической картины ГВ через 5–6 лет после начала ССЛ. У одного пациента отмечалось атипичное течение ССЛ в виде изолированного ОРА и лихорадки. У этих больных наблюдались и другие проявления васкулитов, являющиеся маркерами тяжелого течения болезни. В частности, РЭ была диагностирована у 4 детей, ЗФМ – у 2. В половине наблюдений (у 5 из 11 больных) выявлен положительный семейный анамнез по ССЛ. Между ГВ и степенью тяжести ССЛ существует статистически значимая зависимость: он развивался в 5 раз чаще при тяжелом течении ССЛ, по сравнению со среднетяжелым (табл. 3).

В целом, дети с ССЛ и ГВ характеризовались ранней манифестацией типичной формы ССЛ с тяжелым течением, а генетически – M694V-гомозиготным генотипом. В частности, у 2,9 и 4,6% больных ССЛ с M694V-гомозиготным генотипом наблюдались соответственно ГВ и ЗФМ ($p<0,02$), что подтверждает влияние данного генотипа на развитие указанных васкулитов. Риск развития ГВ почти пятикратно возрастал при тяжелом течении ССЛ по сравнению со среднетяжелым.

У 9 из 11 детей с ССЛ и ГВ была обнаружена мутация M694V, преимущественно в гомозиготном состоянии – у 7 из 9 (табл. 4, рис. 2). Однако это различие не достигало статистической значимости, возможно, в связи с недостаточным количеством наблюдений.

Развитие ГВ у 1,9% армянских детей с ССЛ с M694V-мутацией, а также у 3% с M694V-гомозиготным генотипом подтверждает возможную ведущую роль данной мутации в развитии у них ССЛ-ассоциированных васкулитов.

Заключение

Частота васкулитов у детей с ССЛ в Армении составила 4,3%: ГВ – 1,5%, ЗФМ – 2,7%, ББ – 0,1%. Эти больные характеризовались ранней манифестацией ССЛ – до 3 лет (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,32–11,35), чаще у мальчиков, типичной формы ССЛ с тяжелым течением, а генетически – M694V-гомозиготным генотипом. ГВ и ЗФМ наблюдались соответственно у 2,9 и 4,6% больных с гомозиготным по M694V-генотипом ($p<0,02$), что подтверждает влияние данного генотипа на развитие этих васкулитов. Риск развития ГВ почти пятикратно возрастал при тяжелом течении ССЛ по сравнению со среднетяжелым.

Полученные данные позволяют рассматривать указанные васкулиты – ГВ и ЗФМ – у детей с ССЛ в Армении как дополнительные маркеры тяжелого течения

ССЛ, а M694V-гомозотный генотип – как фактор риска развития ЗФМ. Полученные результаты согласуются с данными о предрасположенности больных ССЛ в этнически значимых популяциях к развитию геморрагического васкулита и ЗФМ [16, 20], а также указывает на целесообразность *MEFV*-мутационного скрининга у детей с этими вваскулитами в Армении на предмет ассоциации с ССЛ для ранней диагностики заболевания, своевременного назначения колхицина и предупреждения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torosyan Y, Aksentijevich I, Sarkisian T, et al. Role of complex alleles and gender in susceptibility to FMF in the Armenian population. *Am J Hum Genet.* 2000;67(4):Suppl. 2.
2. Айрапетян АС. Генетические аспекты периодической болезни у армян. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Ереван; 2002. 36 с. [Airapetyan AS. *Geneticheskie aspekty periodicheskoj bolezni u armyan* [Genetic aspects of periodic illness in Armenians]. Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Erevan; 2002. 36 p. (In Russ.)].
3. Амарян ГГ. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современные подходы к лечению. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ереван; 2010. 37 с. [Amaryan GG. *Periodicheskaya bolezni' u detei: kliniko-geneticheskie aspekty i sovremennye podkhody k lecheniyu* [Periodic disease in children: clinical and genetic aspects and modern approaches to treatment]. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Erevan; 2010. 37 p. (In Russ.)].
4. Ozen S, Acar-Ozen NP. Recent advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:530-4. doi: 10.1097/BOR.0000000000000424
5. Ozdogan H, Arisoy N, Kasap Kapur O, et al. Vasculitis in FMF. *J Rheumatol.* 1997;24:323-7.
6. Livneh A, Langevitz P, Zewer D, et al. Criteria for the diagnosis of FMF. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
7. Mor A, Rivka G, Livneh A. Abdominal and Digestive Systems associations of FMF. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2594-604. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08784.x
8. Sachs D, Langevitz P, Morag B, Pras M. Polyarteritis nodosa and FMF. *Rheumatology.* 1987;26:139-41. doi: 10.1093/rheumatology/26.2.139
9. Kone P, Dulbuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with FMF reveals a high frequency of cutaneous mucous features. *Rheumatology.* 2000;39:1275-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1275
10. Balbir-Gurman A, Menahem-Nahi A, Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with FMF: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1183-5. doi: 10.1007/s10067-006-0323-1
11. Giese A, Wittkowski H, Ornek A, et al. Markers of inflammation in adult patients with FMF. 7th International Congress of FMF and AIDs. 2013; Abstract YPW01-007.
12. Taylan A. Leukocytoclastic vasculitis in a patient with FMF. 7th International Congress of FMF and AIDs. 2013; Abstract YPW02-008.
13. Soyli A, Kasap B, Turkmen M, et al. Febrile myalgia syndrome in FMF. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:93-6. doi: 10.1097/01.rhu.0000208635.64537.10
14. Ozcazar ZB, Yalsinkaya F, Yuksel S, Ekim M. The expanded clinical spectrum of FMF. *Clin Rheumatol.* 2008;26:1557-60. doi: 10.1007/s10067-006-0447-3
15. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the FMF gene. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1009-14. doi: 10.1136/ard.2004.029447
16. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Benard S, et al. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol.* 2019;10:763. doi: 10.3389/fimmu.2019.00763
17. Тер-Каспарова МР. Органопатология периодической болезни. Ереван; 2002. 165 с. [Ter-Kasparova MR. *Organopatologiya periodicheskoi bolezni* [Organopathology of a periodic disease]. Erevan; 2002. 165 p. (In Russ.)]
18. Sarkisian T, Hayrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular Study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targ Inflam Allergy.* 2005;4(1):113-6. doi: 10.2174/1568010053622885
19. Dawson B, Trapp R. Basic and clinical biostatistics Lange medical Book s. McGraw Hill; 2001.
20. Lange-Sperandio B, Mohring K, Gutzler F, Mehls O. Variable expression of vasculitis in siblings with FMF. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:539-43. doi: 10.1007/s00467-004-1440-1

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.

Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период

Петров А.В., Крутиков Е.С., Гаффарова А.С., Петров А.А., Горлов А.А.

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

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

Контакты:

Андрей Владимирович Петров;
petroff14@yandex.ru

Contact:

Andrei Petrov;
petroff14@yandex.ru

Поступила 20.10.19

Цель исследования – оценка динамики индекса Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) за пятилетний период у больных системной склеродермией (ССД) в зависимости от клинической формы заболевания и применения низких доз глюкокортикоидов (ГК), метотрексата (МТ) и гидроксихлорохина (ГХ).

Материал и методы. Проведен анализ данных клинического наблюдения за 68 больными ССД с оценкой индекса SCTC-DI в двух временных точках: май – июль 2019 г. и ретроспективно в 2014 г. Изучалась динамика значений индекса у наблюдавшихся больных в зависимости от формы ССД (15 больных с диффузной и 46 – с лимитированной формой) и лечения, применяемого в течение как минимум 36-месячного периода на протяжении 5 лет (низких доз ГК – у 29 больных, МТ – у 18 и ГХ – у 16).

Результаты и обсуждение. У наблюдаемых больных ССД за пятилетний период был отмечен рост среднего значения SCTC-DI с 3,91 до 6,73 и числа больных с SCTC-DI ≥ 1 с 76,4 до 88,2%. Прирост SCTC-DI при диффузной форме ССД был более значительным, чем при лимитированной (его медиана составляла 5,10 [4,34; 6,35] и 2,19 [1,84; 3,06] соответственно; $p < 0,05$). При анализе динамики индекса SCTC-DI было установлено, что у больных, получавших МТ, прирост счета повреждения костно-мышечной системы был меньше, чем у тех, кто его не получал (его медиана составила 0,24 [0,11; 0,33] и 0,63 [0,41; 0,75] соответственно; $p < 0,05$). Прирост счета повреждения сердечно-сосудистой системы на фоне лечения ГХ был менее существенным, чем при отсутствии такой терапии (0,12 [0,05; 0,27] и 0,47 [0,31; 0,56] соответственно; $p < 0,05$). У больных, получавших низкие дозы ГК, прирост счета повреждения желудочно-кишечного тракта был более значительным, чем без гормональной терапии (1,02 [0,87; 1,21] и 0,73 [0,51; 0,83] соответственно; $p < 0,05$).

Заключение В исследовании продемонстрировано повышение значений всех компонентов индекса SCTC-DI, относящихся к поражению различных органов и систем при ССД за пятилетний период. Индекс SCTC-DI представляет собой перспективный инструмент для оценки влияния проводимой терапии на развитие необратимых повреждений органов – мишеней склеродермического процесса.

Ключевые слова: системная склеродермия; индекс повреждения SCTC-DI; метотрексат; глюкокортикоиды; гидроксихлорохин.

Для ссылки: Петров АВ, Крутиков ЕС, Гаффарова АС и др. Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):42-47.

DAMAGE INDEX CHANGES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OVER A FIVE-YEAR PERIOD

Petrov A.V., Krutikov E.S., Gaffarova A.S., Petrov A.A., Gorlov A.A.

Objective: to estimate the changes of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) over a five-year period in patients with systemic sclerosis (SS) according to the clinical type of the disease and the use of low doses of glucocorticoids (GCs), methotrexate (MTX), and hydroxychloroquine (HCQ).

Subjects and methods. The data of a clinical observation in 68 patients with SSD were analyzed, by estimating the SCTC-DI at two time points: May-July 2019 and retrospectively in 2014. The changes of the index values were studied in the observed patients according to the SS type (diffuse, $n=15$ and limited, $n=46$) and treatment (low doses of GCs, $n=29$, MT, $n=18$ and HCQ, $n=16$) used for at least 36 months within 5 years.

Results and discussion. The observed patients with SS over a five-year period showed increases in the average SCTC-DI from 3.91 to 6.73 and in the number of patients with SCTC-DI ≥ 1 from 76.4 to 88.2%. The increase in SCTC-DI in diffuse SS was more significant than in limited SS (its median was 5.10 [4.34; 6.35] and 2.19 [1.84; 3.06], respectively; $p < 0.05$). Analysis of SCTC-DI dynamics established that in patients treated with MTX, the increase in the score for musculoskeletal system damage was less than in those untreated with this drug (its median was 0.24 [0.11; 0.33] and 0.63 [0.41; 0.75], respectively; $p < 0.05$). The increase in the score for cardiovascular system damage during GC treatment was less significant than without this therapy (0.12 [0.05; 0.27] and 0.47 [0.31; 0.56], respectively; $p < 0.05$). In patients receiving low-dose GCs, the increase in the score for gastrointestinal tract damage was more significant than without such therapy (1.02 [0.87; 1.21] and 0.73 [0.51; 0.83], respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. The investigation demonstrated an increase in the values of all components of the SCTC-DI for damage to various organs and systems in SS over a five-year period. The SCTC-DI is a promising tool for evaluating the impact of ongoing therapy on the development of irreversible damage to the target organs of the SS disease process.

Keywords: systemic sclerosis; SCTC-DI; methotrexate; glucocorticoids; hydroxychloroquine.

For reference: Petrov AV, Krutikov ES, Gaffarova AS, et al. Damage index changes in patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis over a five-year period. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):42-47 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-42-47

Системная склеродермия (ССД) является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, в патогенезе которого сочетаются микроангиопатия, нарушение иммунитета и избыточное образование коллагена в тканях организма [1]. Течение ССД характеризуется непрерывным прогрессированием и формированием необратимых изменений в сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной системах, почках, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), коже и других системах организма. При этом начальные признаки органических повреждений отмечаются у больных ССД уже в первые годы заболевания [2]. Рекомендованные в настоящее время методы терапии ССД, нацеленные на сдерживание аутоиммунного процесса, улучшение микроциркуляции и замедление прогрессирования системного фиброза, продемонстрировали свою эффективность в отношении отдельных проявлений заболевания [3–5]. В то же время не было проведено исследований, комплексно оценивающих влияние применяемых в лечении ССД препаратов на прогрессирование органических повреждений в целом, в связи с отсутствием до последнего времени разработанной общепринятой системы их количественной оценки.

В 2019 г. были опубликованы данные о создании и валидации индекса мультиорганного повреждения Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI), состоящего из 23 параметров оценки характерных для ССД изменений костно-мышечной системы, кожи, ЖКТ, дыхательной и сердечно-сосудистой систем и почек [6]. Изучение динамики индекса SCTC-DI в различных когортах больных ССД представляет значительный интерес как в отношении комплексной оценки влияния терапии на прогрессирование органических изменений, так и для оценки особенностей течения заболевания у больных, имеющих различия по гендерным, этническим, географическим и другим факторам.

Цель исследования – оценить динамику индекса SCTC-DI за пятилетний период у больных ССД в зависимости от клинической формы заболевания и применения глюкокортикоидов (ГК), метотрексата (МТ) и гидроксихлорохина (ГХ).

Таблица 1 Индекс SCTC-DI

Элемент	Оценка
Костно-мышечная система и кожа	
• Контрактура мелких суставов пальцев кистей*	2
• Контрактура крупных суставов (в первую очередь коленных и локтевых; определяется как контрактура любой степени выраженности с невозможностью привести сустав в анатомически нейтральное положение)*	2
• Симптомы, характерные для сухого синдрома: наличие ксерофтальмии и/или ксеростомии, требующих ежедневного применения с лечебной целью увлажняющих глазных капель, заменителей слюны и т. п.*	3
• Проксимальная мышечная слабость, определяемая клинически как затруднение отведения в плечевых суставах и/или сгибания в тазобедренных и коленных суставах менее чем 5/5 (не обусловленная контрактурой сустава или болью)*	3
• Кальциноз, осложненный инфекцией или требующий хирургического лечения	4
Сосудистая система	
• Дигитальные язвы, определяемые как потеря целостности эпидермиса, кожи и/или подкожных тканей, расположенные дистальнее проксимальных межфаланговых суставов кистей или стоп, не связанные с предшествующей травмой и устойчивые к терапии*	2
• Добавить 1 балл, если требуется хирургическая ампутация или произошла аутоампутация	1
ЖКТ	
• Нарушение моторики пищевода или дистальная дисфагия, устойчивая к терапии, при исключении других органических причин (стриктуры или опухоли пищевода) при эндоскопии	1
• Стриктура пищевода, подтвержденная эндоскопическим исследованием или рентгенографией с контрастированием пищевода	1
• Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога), подтвержденной при эндоскопическом исследовании и устойчивой к терапии ингибиторами протонной помпы*	1
• Расширение сосудов антрального отдела желудка, подтвержденное при эндоскопическом исследовании	2
• Псевдообструкция, проявляющаяся такими симптомами, как рвота и запор с дилатацией тонкой и толстой кишки, которые обнаружены с помощью инструментальных методов визуализации	3
• Индекс массы тела <18,5 кг/м ² или снижение массы тела более чем на 10% за последние 12 мес	2
Дыхательная система	
• Интерстициальная болезнь легких средней или тяжелой степени с поражением >20% паренхимы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения	2
• Добавить 4 балла при снижении жизненной емкости легких <70% при спирографии (не связанном со слабостью дыхательных мышц)*	4
• Зависимость от применения кислородных аппаратов в домашних условиях	5
Сердечно-сосудистая система	
• Легочная артериальная гипертензия (определяемая как повышение среднего артериального давления в легочной артерии >25 мм рт. ст. в покое и давление заклинивания в легочной артерии <15 мм рт. ст. при катетеризации правых отделов сердца)	2
• Добавить 5 баллов при наличии недостаточности правого желудочка средней или тяжелой степени по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) при исследовании функции правого желудочка опытным специалистом	5
• Миокардиопатия, обусловленная ССД и проявляющаяся клинически, например, синкопальными состояниями вследствие нарушений проводимости, аритмиями, требующими проведения дефибрилляции, блокада, требующая установки искусственного водителя ритма или абляции, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ	3
• Наличие перикардального выпота средней или тяжелой степени с толщиной столба жидкости >1 см по данным трансторакальной ЭхоКГ*	1
Почки	
• Склеродермический почечный криз (СПК) в анамнезе, как гипертензивный, так и нормотензивный, соответствующий определению исследователей международного исследования ренальных кризов [8]	3
• Добавить 1 балл при наличии хронической ренальной дисфункции со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м ² , обусловленной ранее перенесенной острой склеродермической почкой или другими патологическими состояниями, ассоциированными с ССД	1
• Добавить 2 балла, если ранее перенесенный СПК привел к развитию хронической болезни почек V стадии, требующей гемодиализа или другой заместительной терапии	2
Общая максимальная сумма баллов	55

Примечание. * – элемент должен сохраняться не менее 6 мес.

Материал и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ данных обследования 68 больных с диагнозом ССД, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [7]. Они были включены в регистр больных ССД ревматологической клиники ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» и наблюдались с 2013 по 2019 г. В этой группе было 66 женщин и двое мужчин, медиана возраста составляла 54,2 [42,1; 67,2] года, а длительности заболевания — 313,6 [127,5; 684,7] мес. Длительность заболевания рассчитывалась от времени появления первого не-Рейно симптома. Индекс SCTC-DI (табл. 1) определялся дважды: в период с мая по июль 2019 г. и ретроспективно по данным за 2014 г.

Все наблюдавшиеся больные проходили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, определение суточной экскреции белка, СКФ, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на HEp2-клеточной линии, антител к двуспираль-

ной ДНК, рибонуклеопротеину (РНП), Sm-, SSA-, SSB-антигенам, антицентромерных антител (АЦА) и антител к топоизомеразе-1 (Scl-70), электрокардиографию, спирографию, рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (по показаниям), ЭхоКГ, фиброзофагогастроуденоскопию, рентгенографию пищевода с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и сосудов и по показаниям — компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ и МРТ).

У 15 больных была диагностирована диффузная, у 46 — лимитированная, у 7 — перекрестная форма ССД. Клиническая симптоматика представлена в табл. 2.

При иммунологическом исследовании АНФ определялся у 30 (44,1%) больных, АЦА — у 19 (27,9%), антитела к Scl-70 — у 14 (20,6%), антитела к РНП — у 4 (5,9%), к Sm — у 2 (2,9%), SSA — у 3 (4,4%), SSB — у 2 (2,9%).

Пятьдесят пациентов (73,5%) получали ГК. В течение пятилетнего периода 42 из них (61,8%) принимали ГК в дозе >10 мг/сут в пересчете на преднизолон, 5 (7,4%)

больных большую часть времени принимали >10 мг/сут. Многие пациенты получали иммуносупрессивные препараты. За период наблюдения суммарно в течение более чем 3 лет 18 (26,4%) больных принимали МТ в дозе 10–15 мг/нед, 16 (23,5%) — ГХ по 200 мг/сут, 5 (7,4%) — азатиоприн (АЗА) по 50–100 мг/сут. Внутривенные болюсные введения циклофосфамида (от 2 до 6) за период наблюдения были проведены трем больным (4,4%) с интерстициальной болезнью легких.

Статистическая обработка проводилась с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel и MedStat. Определение соответствия распределения показателей нормальному закону производилась по величине асимметрии и эксцесса и критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отлич-

Таблица 2 Частота клинических проявлений ССД у наблюдавшихся больных, n (%)

Клинический симптом/синдром	2014 г.	2019 г.
Проксимальная склеродермия	13 (19,1)	11 (16,2)
Склеродактилия	28 (41,1)	39 (57,4)
Дигитальные язвы / рубцы кончиков пальцев	12 (17,6)	16 (23,5)
Синдром Рейно	68 (100,0)	68 (100,0)
Телеангиэктазии	25 (36,8)	32 (47,1)
Интерстициальная болезнь легких	31 (45,6)	41 (60,3)
Дыхательная недостаточность	19 (27,9)	23 (33,8)
Легочная артериальная гипертензия	1 (1,5)	3 (4,4)
Эзофагопатия	38 (55,9)	52 (76,5)
Артрит/артралгии	54 (79,4)	63 (92,6)
Перикардит	3 (4,4)	2 (2,9)
Аритмии	4 (5,9)	10 (14,7)
Клапанная болезнь сердца	6 (8,8)	11 (16,2)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (7,4)	7 (10,3)
Склеродермический почечный криз в анамнезе	1 (1,5)	2 (2,9)
Хроническая почечная недостаточность	2 (2,9)	4 (5,9)

Таблица 3 Динамика индекса SCTC-DI и его компонентов у больных ССД за пятилетний период

Система органов	2014 г		2019 г	
	счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	доля больных с изменениями, %	счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	доля больных с изменениями, %
Костно-мышечная система и кожа	1,01 [0,87; 1,09]	35,3	1,5 [1,32; 1,78]*	52,9
Периферические сосуды	0,29 [0,17; 0,42]	14,7	0,51 [0,32; 0,71]	25,0
ЖКТ	0,96 [0,82; 1,12]	39,7	1,72 [1,45; 2,05]*	61,8
Дыхательная система	1,05 [0,83; 1,18]	32,4	1,85 [0,87; 1,09]*	57,4
Сердечно-сосудистая система	0,35 [0,23; 0,48]	8,8	0,78 [0,61; 1,01]*	20,6
Почки	0,24 [0,05; 0,37]	14,7	0,34 [0,12; 0,51]	20,6
SCTC-DI	3,91 [2,24; 4,68]	76,4	6,73 [5,79; 7,12]*	88,2

Примечание. * – p<0,05.

Таблица 4 Динамика индекса SCTC-DI у больных с диффузной и лимитированной формами ССД

Формы ССД	2014 г Прирост показателя к 2019г			
	SCTC-DI, Me [25-й; 75-й перцентили]	доля больных с SCTC-DI ≥ 1 , %	SCTC-DI, Me [25-й; 75-й перцентили]	доля больных, SCTC-DI ≥ 1 , %
Диффузная (n=15)	6,6 [4,87; 7,97]	86,6	5,10 [4,34; 6,35]*	13,4
Лимитированная (n=46)	2,98 [2,12; 3,65]	73,9	2,19 [1,84; 3,06]*	10,9
Все больные ССД (n=68)	3,91 [2,24; 4,68]	76,4	2,82 [2,05; 3,98]	11,8

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении больных с диффузной и лимитированной формами.

ном от нормального, определяли медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении параметрических показателей применяли t-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовался критерий Вилкоксона. Анализ качественных признаков производили с применением χ^2 (критерий Пирсона). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За пятилетний период был отмечен рост числа больных с индексом SCTC-DI ≥ 1 с 76,4 до 88,2%. Этот рост наблюдался при оценке всех систем органов, входящих в индекс. Также определялось повышение счета патологических изменений в костно-мышечной системе, дыхательной системе, ЖКТ и сердечно-сосудистой системе (табл. 3). Медиана индекса SCTC-DI увеличилась за время наблюдения с 3,91 [2,24; 4,68] до 6,73 [5,79; 7,12].

При проведении сравнительного анализа динамики индекса SCTC-DI (табл. 4) было установлено, что его прирост повреждения у больных с диффузной формой был выше, чем при лимитированной форме ССД. За пятилетний период у всех больных с диффузной формой наблюдались те или иные клинические признаки органных повреждений (SCTC-DI ≥ 1).

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ динамики значений индекса SCTC-DI в зависимости от применения некоторых антиревматических препаратов. Достаточное для статистического анализа число больных оказалось только в группах пациентов, принимавших МТ, ГХ и ГК в низких дозах. Для сравнительного анализа в группы ГХ и МТ включались только те больные, в лечении которых эти препараты использовались непрерывно не менее 36 мес за пятилетний период. Как следует из дан-

ных, представленных в табл. 5, у больных, принимавших и не принимавших ГХ, отсутствовали различия в динамике всех элементов индекса SCTC-DI, за исключением более низких значений прироста счета повреждения сердечно-сосудистой системы в группе пациентов, принимавших ГХ. На фоне лечения МТ был зафиксирован меньший прирост счета повреждения костно-мышечной системы и кожи при отсутствии различий в динамике счета SCTC-DI повреждения других систем органов и суммарного значения индекса.

В табл. 6 представлена динамика SCTC-DI у больных лимитированной формой ССД, принимавших ГК в дозе ≤ 10 мг/сут (n=29) и не принимавших ГК (n=17). На фоне лечения ГК наблюдался больший прирост счета повреждения ЖКТ. Динамика остальных компонентов индекса в этих группах существенно не различалась. В анализ не включались больные с диффузной и перекрестной формами ССД, поскольку все они получали ГК, а у некоторых из них доза ГК превышала 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Обсуждение

В настоящем исследовании изучалось прогрессирование необратимых органных изменений у больных ССД Крымского региона, наблюдавшихся в течение пятилетнего периода практически всеми врачами ревматологами амбулаторного и стационарного звена. Для оценки степени повреждения органов и систем организма был использован индекс SCTC-DI, разработанный рабочей группой Консорциума экспертов по клиническим исследованиям при ССД и валидированный по данным проспективного наблюдения за 1568 пациентами из австралийской когорты больных ССД [6].

Таблица 5 Увеличение счета по SCTC-DI у больных ССД за пятилетний период, Me [25-й; 75-й перцентили]

Система органов	Больные, принимавшие ГХ (n=16)	Больные, не принимавшие ГХ (n=39)	Больные, принимавшие МТ (n=18)	Больные, не принимавшие МТ (n=42)
Костно-мышечная система и кожа	0,42 [0,30; 0,61]	0,45 [0,27; 0,59]	0,24 [0,11; 0,33]	0,63 [0,41; 0,75]*
Периферические сосуды	0,22 [0,12; 0,40]	0,28 [0,15; 0,45]	0,32 [0,22; 0,45]	0,38 [0,22; 0,47]
ЖКТ	0,67 [0,56; 0,92]	0,99 [0,62; 1,11]	1,02 [0,61; 1,23]	0,69 [0,52; 0,91]
Дыхательная система	0,67 [0,53; 0,83]	0,93 [0,76; 1,09]	1,05 [0,88; 1,26]	0,74 [0,56; 0,98]
Сердечно-сосудистая система	0,12 [0,05; 0,27]	0,47 [0,31; 0,56]*	0,29 [0,18; 0,4]	0,41 [0,26; 0,55]
Почки	0,12 [0,03; 0,23]	0,11 [0,03; 0,27]	0,09 [0,05; 0,28]	0,11 [0,04; 0,23]
Общая сумма	2,76 [2,20; 3,27]	3,12 [2,74; 3,71]	2,59 [1,99; 3,68]	3,17 [2,46; 4,02]

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении больных, получавших и не получавших препарат.

Таблица 6 Динамика индекса SCTC-DI у больных лимитированной формой ССД, получавших ГК, за пятилетний период, Me [25-й; 75-й перцентили]

Система органов	Прирост счета	
	больные, принимавшие ГК (n=29)	больные, не принимавшие ГК (n=17)
Костно-мышечная система и кожа	0,37 [0,22; 0,56]	0,55 [0,37; 0,72]
Периферические сосуды	0,31 [0,24; 0,39]	0,40 [0,32; 0,49]
ЖКТ	1,02 [0,87; 1,21]*	0,73 [0,51; 0,83]*
Дыхательная система	0,69 [0,58; 0,88]	0,89 [0,71; 1,13]
Сердечно-сосудистая система	0,41 [0,27; 0,50]	0,29 [0,19; 0,43]
Почки	0,14 [0,04; 0,20]	0,10 [0,03; 0,17]
SCTC-DI	2,86 [2,20; 4,18]	2,91 [2,02; 4,28]

Примечание. * – p<0,05.

Динамика SCTC-DI у наших больных ССД свидетельствует о непрерывной кумуляции у них структурных повреждений во всех оцениваемых системах органов. Число больных с впервые возникшими органными изменениями увеличилось на 11,8% в течение пяти лет. Этот прирост был связан в основном с поражением дыхательной системы и ЖКТ. Он демонстрирует, с одной стороны, наибольший темп накопления клинических изменений вследствие избыточного фиброза и микроангиопатии именно в этих системах и согласуется с данными изучения темпа снижения функции легких в регистре EUSTAR [9] и прогрессирования интерстициальной болезни легких по данным КТ органов грудной клетки высокого разрешения в исследовании О.Б. Овсянниковой и соавт. (2016) [10], а с другой – возможно, большую чувствительность элементов индекса SCTC-DI, относящихся к оценке дыхательной системы и ЖКТ. В то же время наименьшие изменения были отмечены в элементах SCTC-DI, относящихся к оценке патологических изменений почек и периферических сосудов (последствий синдрома Рейно).

Учитывая выраженную клиническую гетерогенность и многообразие механизмов патогенеза ССД, большой интерес может представлять использование SCTC-DI для оценки эффективности лечения [6], поскольку он позволяет изучать влияние препарата не только на наиболее активные проявления ССД, но и на темп прогрессирования патологических изменений во многих системах органов. Так, рекомендации по применению МТ в лечении ССД основаны на исследованиях, продемонстрировавших улучшение кожного счета у больных ССД [11–13]. В то же время длительные исследования влияния этого препарата на прогрессирование патологических изменений в других органах и системах при ССД отсутствуют. У наших пациентов с ССД, которые принимали его в течение как минимум 36 мес за пять последовательных лет, было отмечено замедление темпа формирования необратимых повреждений костно-мышечной системы и кожи, по сравнению с больными, не принимавшими МТ. При этом темп накопления необратимых повреждений других систем и органов этих групп не различался. Определенный интерес представляют данные об отсутствии прогрессирования патологических изменений ЖКТ и дыхательной системы у пациентов, принимавших МТ, хотя для корректной оценки переносимости этого препарата и его влияния на развитие необратимых повреждений дыхательной системы, ЖКТ и почек

требуются исследования с участием большего числа пациентов.

Особенностью популяции наблюдавшихся больных ССД стало достаточно частое применение ГК (23,5%), который не имеет доказательной базы для назначения в качестве препарата для лечения ССД [3, 4]. Его получали в основном больные с перекрестной и лимитированной формами ССД при плохой переносимости МТ. При оценке динамики различных элементов индекса SCTC-DI у больных, принимавших ГК, по сравнению с остальными пациентами отмечалось менее существенное увеличение счета изменений сердечно-сосудистой системы, что было

связано с уменьшением числа новых случаев аритмий, систолической и диастолической дисфункции миокарда. На частоту и степень выраженности патологических изменений в других системах и органах ГК влияния не оказал. Возможность кардиопротективного действия ГК отмечалась также при его использовании у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [14, 15].

Следует отметить, что в данном исследовании значительная часть больных (73,5%) принимали низкие дозы ГК. Это во многом было связано с превалированием пациентов, наблюдавшихся в стационарных условиях, а значит, имевших более активное течение заболевания. У больных лимитированной формой ССД длительный прием ГК не сопровождался снижением темпа прогрессирования необратимых изменений. Более того, у больных, принимавших ГК, за пятилетний период отмечалось увеличение индекса SCTC-DI, связанное с повышением счета изменений ЖКТ. Хотя сравниваемые группы больных не были однородными по факторам, влияющим на прогрессирование лимитированной формы ССД, в исследовании не было получено данных о позитивном влиянии ГК на течение заболевания, что является аргументом против их длительного применения в лечении лимитированной ССД.

Использование индекса SCTC-DI для оценки прогрессирования необратимых структурных повреждений при ССД позволяет сравнить течение болезни в разных регионах, увидеть различия в эффективности терапевтических подходов и может способствовать оптимизации терапии в соответствии с российскими и международными рекомендациями по ведению больных ССД. Валидированный в 2019 г. индекс SCTC-DI представляет собой перспективный инструмент для оценки влияния различных методов лечения ССД на развитие необратимых повреждений органов – мишеней склеродермического процесса.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-73 [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
2. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1067-77. doi: 10.1002/art.40027
3. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
5. Khanna D, Distler JHW, Sandner P, et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:186-93. doi: 10.5301/jsrd.5000207
6. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, et al. Development and validation of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI): a novel instrument to quantify organ damage in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:807-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214764
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737-47.
8. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100:485-94.
9. Wu W, Jordan S, Graf N; EUSTAR Collaborators, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:648-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455
10. Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):312-7 [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Lesnyak VN, et al. Changes of activity index and total severity index in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease over a 5-year follow-up period. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):312-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-312-317
11. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364-72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364
12. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351-8. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I
13. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:323-9. doi: 10.3899/jrheum.071169
14. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-72. doi: 10.1136/ard.2006.068676
15. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 4;5(1):e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867

Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии

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

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

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

Контакты:

Рушана Ульфатовна Шаяхметова;
rushick@rambler.ru

Contact:

Rushana Shayakhmetova;
rushick@rambler.ru

Поступила 10.08.19

Различные клинико-иммунологические фенотипы системной склеродермии (ССД) различаются по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и прогнозу. Частота выявления антител к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП) при ССД колеблется от 5 до 30%. Они встречаются при различных ревматических заболеваниях (ССД, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, полимиозите, синдроме Шегрена) и ассоциируются с более благоприятным течением, хорошим ответом на лечение (в частности, на глюкокортикоиды), хорошим прогнозом. При ССД клинико-лабораторные ассоциации анти-U1РНП изучены недостаточно.

Цель исследования – сравнить клинико-лабораторные и инструментальные данные у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, антителам к топоизомеразе-I (анти-Sc170) и антицентромерным антителам (АЦА).

Материал и методы. Из общей базы данных больных, удовлетворяющих критериям ССД (ACR/EULAR 2013), наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г., в основную группу было отобрано 65 пациентов, позитивных по анти-U1РНП (I группа). В группы сравнения были включены 50 больных ССД, позитивных по анти-Sc170 (II группа), и 50 пациентов, позитивных по АЦА (III группа). У больных групп сравнения была подтверждена негативность по анти-U1РНП.

Результаты и обсуждение. У большинства больных I и III групп была лимитированная форма (88 и 94%) и хроническое течение заболевания (82 и 94% соответственно), в то время как для больных II группы было характерно острое и подострое течение (52%) и у них преобладала диффузная форма заболевания (58%). Все больные ССД имели повышение уровня антинуклеарного фактора. Особенностью группы, позитивной по анти-U1РНП, явилось преобладание лимитированной формы заболевания с минимальным поражением кожи, в сочетании с более частым вовлечением костно-мышечной системы (поражение суставов у 65% и мышц у 43% больных), а также высокой частотой поражения внутренних органов (в частности, легких, сердца и желудочно-кишечного тракта). Для больных этой группы были характерны высокая воспалительная и иммунологическая активность, гематологические нарушения (гипокомплементемия у 15% и лейкопения у 14%). Синдром Шегрена выявлен у трети из этих больных.

Заключение. Дальнейшее изучение позитивного по анти-U1РНП варианта ССД позволит составить алгоритм ведения и более четко определить риски и прогноз заболевания для данной группы больных.

Ключевые слова: системная склеродермия; анти-U1РНП; аутоантитела; фенотипы.

Для ссылки: Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н. и др. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):48-54.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MAIN PHENOTYPES OF SYSTEMIC SCLEROSIS CHANGES Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A., Cherkasova M.V., Alekperov R.T.

Various clinical and immunological phenotypes of systemic sclerosis (SS) differ in the frequency and severity of manifestations of the disease, the progression of damage to internal organs, and prognosis. The detection rate of anti-U1-ribonucleoprotein (RNP) (anti-U1RNP) antibodies in SSD ranges from 5 to 30%. They are found in various rheumatic diseases (SS, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, and Sjögren's syndrome) and are associated with a more favorable course, a good response to treatment (in particular, that with glucocorticoids), and a good prognosis. In SS, the clinical and laboratory associations of anti-U1RNP have been insufficiently investigated.

Objective: to compare clinical, laboratory, and instrumental findings in patients with SS positive for anti-U1RNP, anti-topoisomerase-I (anti-Sc170), and anticentromere antibodies (ACA).

Subjects and methods. Sixty-five anti-U1RNP antibody-positive patients were selected for a study group (Group 1) from the general database of patients who met the 2013 ACR/EULAR criteria for SS and who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2012 to 2017. The comparison groups included 50 anti-Sc170 antibody-positive patients with SS (Group 2) and 50 ACA-positive ones (Group 3). Anti-U1RNP negativity was confirmed in patients of the comparison groups.

Results and discussion. Most patients in Groups 1 and 3 had the limited type of SS (88 and 94%, respectively) and a chronic course of the disease (82 and 94%) while Group 2 patients showed an acute and subacute course (52%) and predominantly the diffuse type of SS (58%). All the patients with SS had a higher level of antinuclear factor. The feature of the anti-U1RNP positive group was a preponderance of the limited type of the disease with minimal skin damage concurrent with a more frequent involvement of the musculoskeletal system (damages to the joints (65%) and muscles (43%), as well as with the high rate of damage to internal organs (in particular, the lung, heart, and gastrointestinal tract). The patients of this group exhibited high inflammatory and immunological activities, hematological disorders (hypocomplementemia (15%) and leukopenia (14%)). Sjögren's syndrome was detected in one-third of these patients.

Conclusion. Further study of anti-U1RNP-positive SS will be able to create a management algorithm and to more clearly define the risks and prognosis of the disease for this group of patients.

Keywords: systemic sclerosis; anti-U1RNP; autoantibodies; phenotypes.

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Starovoitova MN, et al. Comparative characteristics of the main phenotypes of systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):48-54 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-48-54

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз (М34.0), – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата (ОДА), внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология в форме облитерирующего эндартериита [1].

ССД характеризуется значительным полиморфизмом клинической картины. Установлено, что «склеродермические» аутоантитела (аутоАТ) имеют значение как серологические маркеры определенных клинических субтипов и относятся к убедительным предикторам течения и исхода болезни [2–4]. Хорошо известны ассоциации между специфическими аутоАТ и клиническими проявлениями при ССД [3–6]. Наличие антител к топоизомеразе I (анти-Sc170) ассоциируется с диффузной формой болезни и высоким риском развития поражения внутренних органов, в частности интерстициального поражения легких (ИПЛ) и поражения сердца, и имеет неблагоприятный прогноз [7]. Антицентромерные антитела (АЦА) чаще встречаются при более доброкачественной лимитированной форме, но их гиперпродукция ассоциируется с риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [7]. Для пациентов с антителами к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III) характерны быстрое прогрессирование уплотнения кожи и наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза (связанного с высокой смертностью), а также ассоциация с онкопатологией [4, 8, 9]. Особенности течения ССД у лиц, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), изучены недостаточно. Частота выявления анти-U1РНП при ССД колеблется от 5 до 30% в разных этнических группах, достигая максимума у японцев и афроамериканцев [10–15]. По нашим данным, частота выявления анти-U1РНП в российской популяции больных ССД оказалась высокой и составила 19,7% [16]. Анти-U1РНП обнаруживаются при различных системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (СИРЗ), таких как системная красная волчанка (СКВ), ССД, ревматоидный артрит (РА) и дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ) [12–13, 17–19], а также встречаются при перекрестных синдромах [20].

Целью данной работы было сравнительное изучение клинико-лабораторных и инструментальных данных у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, АЦА и анти-Sc170.

Материал и методы

Из общей базы данных больных, удовлетворяющих критериям ССД Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г., наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г., в основную группу было отобрано 65 пациентов, позитивных по анти-U1РНП (I группа). В группы сравнения были включены 50 больных ССД, позитивных по анти-Sc170 (II группа), и 50 позитивных по АЦА (III группа). У больных из групп сравнения была подтверждена негативность по анти-U1РНП.

При оценке плотности кожи использовался модифицированный счет Rodnan [21] (максимально возможное количество баллов – 51).

Лабораторные методы обследования включали: общий анализ крови с определением СОЭ, общий анализ мочи, уровня общего белка, белковых фракций, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на Her2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США) [верхняя граница нормы (ВГН) – 1/160]. Иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов реактивов Orgentec (Германия) определялось содержание анти-Sc170 (ВГН – 25,0 Ед/мл), АЦА (ВГН – 10,0 Ед/мл), анти-U1РНП (ВГН – 25,0 Ед/мл), антител к SS-A (анти-Ro; ВГН – 25,0 Ед/мл), SS-B (анти-La; ВГН – 25,0 Ед/мл).

Инструментальные методы исследования включали: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС), мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследовались функция органов дыхания с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), выполнялись капилляроскопия ногтевого ложа, комплексная электронейромиография (ЭНМГ) по показаниям (13 больным основной группы). Для исключения синдрома Шегрена проводилась консультация офтальмолога (тест Ширмера), стоматолога (сиалометрия, при показаниях – сиалогграфия, биопсия малых слюнных желез).

Все пациенты получали стандартное лечение согласно современным рекомендациям [22]. При включении в исследование в I группе средняя доза глюкокортикоидов (ГК) составила 10 ± 5 мг/сут, во II – $8,7 \pm 5$ мг/сут, в III – 6 ± 4 мг/сут; иммуносупрессанты (ИС) на момент включения в исследование получали 84% (55 из 65) пациентов I группы, 62% (31 из 50) пациентов II группы и 74% (37 из 50) пациентов III группы. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), применялись методы описательной статистики, непараметрические методы – критерий Пирсона (χ^2), критерий Манна–Уитни.

Результаты

Сравнительная характеристика больных ССД представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, I группа отличалась рядом особенностей. Пациенты I группы были достоверно моложе больных II и III групп ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$), а больные II и III групп не различались по возрасту. Во всех группах преобладали женщины, доля мужчин в I, II и III группах составила 14; 16 и 6% соответственно (различия не значимы). У большинства больных I и III групп были лимитированная форма и хроническое течение заболевания, в то время как для больных II группы было характерно острое и подострое течение и у них преобладала диффузная форма ССД. В III группе интервал между появлением феномена Рейно и началом заболевания составил около 5 лет. У больных II группы он не превышает 2 лет. В основной группе, несмотря на преобладание лимитированной формы и хронического течения, промежуток между возникновением феномена Рейно и других клинических проявлений составил всего 1 год, что позволяет предположить достаточно острое начало заболевания, но с последующим переходом в хроническое течение. По частоте острого/подострого течения ос-

новая группа занимала промежуточное положение между группами сравнения. В основной группе встречалось сочетание ССД с СКВ (n=12) и ССД с РА (n=6).

Таблица 1 Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА

Параметр	Группа			p-I	p-II	p-II-III
	I	II	III			
Средний возраст, годы, M±δ	43±14	54±11	55±12	<0,01	<0,01	n/з
Пол, м/ж, n	8/57	7/44	3/47	n/з	n/з	n/з
Продолжительность заболевания, годы, M±δ:						
от начала феномена Рейно	10,0±7,5	11,0±8,8	14±11	n/з	0,03	n/з
от первого не-Рейно признака	9,0±7,1	9,0±7,9	10,0±7,8	n/з	n/з	n/з
Форма заболевания, n (%):						
лимитированная	57 (88)	21 (42)	47 (94)	<0,01	n/з	<0,01
диффузная	8 (12)	29 (58)	3 (6)	<0,01	n/з	<0,01
Перекрест с другим СИРЗ, n (%)	21 (32)	2 (4)	3 (6)	<0,01	<0,01	n/з
Течение заболевания, n (%):						
острое/подострое	12 (18)	26 (52)	3 (6)	<0,01	0,01	<0,01
хроническое	53 (82)	24 (48)	47 (94)	<0,01	0,04	<0,01

Примечание. n/з – различия не значимы.

Таблица 2 Клиническая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА, n (%)

Параметр	Группа			p-I	p-II	p-II-III
	I	II	III			
Проксимальная склеродермия	4 (6)	15 (30)	1 (2)	<0,01	n/з	<0,01
Склередема (отек кистей)	26 (40)	10 (20)	15 (30)	0,02	n/з	n/з
Склеродактилия	37 (57)	43 (86)	38 (76)	<0,01	0,03	n/з
Гиперпигментация кожи	18 (28)	34 (68)	18 (36)	<0,01	0,03	<0,01
Кальциноз мягких тканей	6 (9)	12 (24)	13 (26)	0,03	0,01	n/з
Феномен Рейно	65 (100)	50 (100)	50 (100)	n/з	n/з	n/з
Дигитальные рубчики	28 (43)	32 (64)	19 (38)	<0,01	n/з	<0,01
Дигитальные язвочки	12 (18)	16 (32)	11 (22)	n/з	n/з	n/з
Дигитальные некрозы	4 (6)	4 (8)	6 (12)	n/з	n/з	n/з
Периферические трофические нарушения	2 (3)	5 (10)	2 (4)	n/з	n/з	n/з
Телеангиэктазии	32 (49)	34 (68)	23(46)	0,04	n/з	0,03
Остеолиз	12 (18)	21 (42)	9 (18)	<0,01	n/з	<0,01
Сгибательные контрактуры	17 (26)	31 (62)	9 (18)	<0,01	n/з	<0,01
Артралгии и/или артрит (синовит)	42 (65)	20 (40)	17 (34)	<0,01	<0,01	n/з
Мышечная слабость/боли	28 (43)	7 (14)	1 (2)	<0,01	<0,01	n/з
Снижение ММТ8	15 (23)	–	–	–	–	–
Сыпь, типичная для ДМ	7 (11)	–	–	–	–	–
Повышение уровня КФК	8/63 (13)	2 (4)	2 (4)	n/з	n/з	n/з
ИПЛ (подтвержденное данными МСКТ)	39/58 (67)	47 (94)	19 (38)	<0,01	n/з	<0,01
ЛАГ (подтвержденная при катетеризации)	3 (5)	0	2 (4)	n/з	n/з	n/з
ДСЛ <80%	44/51 (86)	47/48 (98)	41 (82)	0,03	n/з	<0,01
СДЛА >40 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ)	16 (24)	7 (14)	4 (8)	n/з	0,03	n/з
Поражение ССС	42 (65)	34 (74)	31 (68)	<0,01	<0,01	n/з
Поражение ЖКТ (по данным ЭГДС)	56 (86)	47 (94)	39 (78)	n/з	n/з	0,02
Невралгия тройничного нерва	4 (6)	3 (6)	0	n/з	<0,01	<0,01
Дистальная полинейропатия	6 (9)	5 (10)	5 (10)	n/з	n/з	n/з
Острая склеродермическая почка	0	1 (2)	0	n/з	n/з	n/з
Синдром Шегрена	21 (32)	1 (2)	17 (34)	<0,01	n/з	<0,01
Индекс активности	16/60 (27)	10/47 (21)	4 (9)	n/з	0,01	n/з

Примечание. ММТ8 – мануальное мышечное тестирование, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ССС – сердечно-сосудистая система, ПНС – периферическая нервная система.

Нами был проведен сравнительный анализ признаков поражения кожи, сосудов, ОДА и внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта – ЖКТ – и почек) у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА (табл. 2).

Поражение кожи встречалось у всех больных и было представлено следующими характерными для заболевания проявлениями: склеродактилией, склередемой (мягкий отек кистей), гиперпигментацией, кальцинозом мягких тканей. В I группе преобладала склеродактилия, которая, тем не менее, встречалась реже, чем во II и III группах ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,03$). Второй по частоте в I группе была склередема, которая выявлялась значительно чаще, чем во II группе ($p_{I-II} < 0,02$). Проксимальная склеродермия встречалась преимущественно во II группе – примерно у трети больных – и не была характерна для I и III групп. Гиперпигментация кожи редко встречалась в I группе, но присутствовала практически у трети больных III группы и наиболее часто встречалась во II группе ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,03$; $p_{II-III} < 0,01$). Кальциноз мягких тканей встречался с одинаковой частотой во II и III группах, но не был характерен для I группы ($p_{I-II} < 0,03$; $p_{I-III} < 0,01$).

Феномен Рейно присутствовал у всех больных. По данным анамнеза, в отличие от III группы, лишь у части больных I и II групп феномен Рейно в дебюте носил длительный изолированный характер. Другие сосудистые изменения (см. табл. 2) чаще всего встречались во II группе ($p_{I-II} < 0,01$ и $p_{II-III} < 0,01$). Статистически значимых различий по частоте сосудистых изменений в I и III группах выявлено не было. Однако следует отметить, что дигитальные рубчики и/или язвочки выявлялись у позитивных по анти-U1РНП больных реже, чем в группах сравнения, лишь у четверти из них отмечалось рецидивирующее течение, и только у 4 больных имелись дигитальные некрозы. Некрозы и язвы других локализаций также встречались относительно редко (у больных как с дигитальными сосудистыми изменениями, так и без них), поражение локализовалось преимущественно в области голени и стоп, в ряде случаев процесс носил выраженный стойкий характер.

Телеангиэктазии и остеолиз встречались в I и III группах с одина-

ковой частотой. Частота выявления капилляроскопических изменений в трех группах статистически значимо не различалась, хотя у части больных I группы (9%) такие изменения совсем отсутствовали.

Поражение ОДА было представлено патологией суставов, мышц, остеолитом и формированием сгибательных контрактур (см. табл. 2). В I группе изменения суставов встречались значимо чаще, чем во II и III ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$) и характеризовались наличием артралгий и синовитов, в большинстве случаев в дебюте заболевания, преимущественным вовлечением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, отсутствием эрозивного процесса по данным рентгенографии (на момент включения в исследование), повышением лабораторных воспалительных маркеров и быстрым купированием артралгий и синовитов после начала антиревматической терапии. У части больных поражение суставов оставалось ведущим проявлением на протяжении всего заболевания.

Патология мышц в I группе также встречалась чаще, чем в двух других ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$). При этом пациенты не всегда активно жаловались на слабость и боль в проксимальных группах мышц, однако при целенаправленном расспросе и мануальном мышечном тестировании выявлялись признаки миопатии. Мышечный синдром в основной группе имел мягкое течение, с незначительным снижением ММТ8, и только у небольшой части больных отмечалось повышение уровней мышечных ферментов и выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности). Тринадцати из 28 больных с признаками поражения мышечной системы была проведена ЭНМГ, при которой у 10 были выявлены первично-мышечные изменения, чаще малоактивные.

Сгибательные контрактуры суставов кистей наиболее часто выявлялись во II группе, что, по-видимому, обусловлено не только более частым диффузным поражением кожи, но и вовлечением околосуставных и суставных тканей. Таким образом, поражение ОДА в I группе встречалось чаще в виде воспалительных изменений суставов и мышц, отражая воспалительную активность заболевания; склеротические изменения пальцев с формированием сгибательных контрактур, напротив, преобладали в группах сравнения.

Частота ИПЛ во II группе была значимо выше, чем в I ($p < 0,01$), а в I – выше, чем в III ($p < 0,01$), и составила соответственно 94; 67; 38% (см. табл. 2). В половине случаев поражение легких в I группе было выраженным и сопровождалось значительным снижением показателей легочных функциональных тестов (ДСЛ $< 55\%$ и ФЖЕЛ $< 70\%$). По данным ЭхоКГ в I группе чаще, чем в III, выявлялось повышение СДЛА ≥ 40 мм рт. ст. ($p_{I-III} < 0,03$). Это повышение у большинства ассоциировалось с наличием ИПЛ. Однако среднее значение СДЛА во всех трех группах статистически значимо не различалось. ЛАГ, подтвержденная данными катетеризации правых отделов сердца, была выявлена у 3 (4,6%) больных I группы и у 2 (4%) больных III группы. Признаки скле-

родермической кардиопатии были представлены нарушением ритма и проводимости сердца, снижением сократительной способности сердца и другими нарушениями. Они часто сочетались с коморбидной кардиальной патологией. При оценке поражения ССС учитывались все совокупные изменения на ЭКГ (нарушения ритма и проводимости, наличие ишемических и очагово-рубцовых изменений и др.) и ЭхоКГ (зоны гипокинеза, перикардит, диастолическая дисфункция левого желудочка). Различные признаки поражения ССС встречались более чем у 2/3 больных. По совокупной частоте проявлений значимых различий между группами не было. В группах I, II и III она составила 65; 74 и 68% соответственно. Поражение ЖКТ во II группе встречалось значимо чаще, чем в III ($p_{II-III} < 0,02$). Его частота в I и II, а также I и III группах существенно не различалась. Патология ЖКТ в основной группе была представлена преимущественно поражением пищевода (жалобы на изжогу, затруднение глотания, наличие гипотонии пищевода, эзофагита, подтвержденных по данным ЭГДС, в том числе у нескольких больных – пищевод Барретта), редко встречались изменения кишечника. Важно отметить, что за весь период заболевания у больных I и III групп не было зафиксировано ни одного случая развития склеродермической почки. У части больных имелась небольшая протеинурия, однако ее частота во всех группах была сопоставима. Средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин. У 11% (7 из 65) больных I группы скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 80 мл/мин/м² (табл. 3), что, наиболее вероятно, было связано с коморбидными состояниями (хронический пиелонефрит, длительная гипертоническая болезнь и др.). Поражение ПНС (дистальная полинейропатия) редко встречалось во всех группах. Невралгия тройничного нерва выявлялась редко, с одинаковой частотой в I и II группах, и совсем не выявлялась в III группе.

У трети больных I и III групп присутствовал синдром Шегрена (СШ), при этом для основной группы было характерно наличие маломанифестного СШ – выраженность его клинических проявлений у них была незначительной, и жалобы на выраженную, стойкую сухость во рту и в глазах нередко отсутствовали.

При сравнении данных лабораторных исследований был отмечен ряд различий между пациентами исследуемых групп (см. табл. 3).

Как видно из табл. 3, у позитивных по анти-U1РНП больных значимо чаще, чем в двух других группах, выявлялись лейкопения и гипергаммаглобулинемия и реже отмечалось снижение СКФ. Повышение уровня СРБ и/или СОЭ в I и II группах отмечалось более чем в половине случаев, а в III группе встречалось реже, чем в I.

Таблица 3 Лабораторные изменения у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА

Параметр	Группа			p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
	I	II	III			
Повышение уровня СРБ или СОЭ, n (%)	39 (60)	28 (56)	20 (40)	n/з	0,03	n/з
Лейкопения, n (%)	9 (14)	0	2 (4)	<0,01	0,07	n/з
Тромбоциты, •10 ⁹ /л, M±δ	258±85	301±85	265±87	<0,01	n/з	0,03
Повышение уровня гамма-глобулинов, n (%)	23/53 (43)	5/48 (10)	6/44 (14)	<0,01	<0,01	n/з
Снижение СКФ <80, n (%)	7 (11)	27 (54)	28 (56)	<0,01	<0,01	n/з

Не было выявлено значимых отличий по другим изученным показателям (уровню гемоглобина, тромбоцитов, частоте повышения уровня КФК, лактатдегидрогеназы, креатинина, протеинурии, гипокомплементемии). Несмотря на отсутствие значимых различий, следует отметить, что в I группе гипокомплементемия встречалась несколько чаще, чем во II и III (15; 4,5 и 4% соответственно; $p > 0,05$).

Данные иммунологического исследования представлены в табл. 4. Все обследованные больные имели повышение содержания АНФ, наиболее выраженное в I группе,

Таблица 4 Иммунологические показатели у больных сравниваемых групп, n (%)

Параметр	Группа			p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
	I	II	III			
Анти-U1РНП	65 (100)	0	0	<0,01	<0,01	н/з
АЦА	4 (6)	0	50 (100)	<0,01	<0,01	<0,01
Анти-Sc170	4 (6)	50 (100)	1 (2)	<0,01	н/з	<0,01
РФ	15 (23)	5 (10)	10 (24)	0,04	н/з	0,04
Анти-Ro	21 (41)	0	1 (5)	0,02	<0,01	н/з
Анти-La	5 (10)	0	0	н/з	0,06	н/з
Анти-дсДНК	20 (42)	3 (33)	4 (25)	н/з	н/з	н/з

Примечание. АНФ (Нер-2) – антнклеарный фактор на Нер-2 клетках, РФ – ревматоидный фактор, анти-Ro – антитела к SSA, анти-La – антитела к SSB, анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, анти-Jo1 – антитела к гистидил-тРНК-синтетазе.

Таблица 5 Частота различных аутоАТ и клинические ассоциации при ССД

Антитела	Частота, %	Форма заболевания	Клинические ассоциации	Прогноз
АЦА	20–38	Лимитированная	ЛАГ	Хороший прогноз
Анти-Sc170	15–42	Диффузная	Легочный фиброз, поражение сердца	Плохой прогноз
Анти-РНКП-III	5–31	«	Почечный криз, крепитация сухожилий, синовит, миозит, контрактуры суставов	Высокая смертность
Анти-U3РНП	4–10	«	Почечный криз, поражение сердца	Плохой прогноз, в особенности у афроамериканцев
Антитела к Th/То	1–13	Лимитированная	Легочный фиброз, почечный криз	Плохой прогноз
Антитела к U11/U12РНП	3,2	–	Феномен Рейно, поражение ЖКТ, легочный фиброз	Высокая смертность
Анти-U1РНП	2–14	Лимитированная	Феномен Рейно, отек кистей, миозит, СмЗСТ	Хороший прогноз
Антитела к РМ-Sc1	4–11	Перекрест с ПМ, лимитированная	Феномен Рейно, артрит, миозит, поражение легких, кальциноз, СШ	Хороший прогноз
Антитела к Ku	2–4	–	Миозит, артрит, контрактуры суставов	–
Антитела к hUBF(NOR 90)	<5	Лимитированная	Легкое вовлечение внутренних органов	Хороший прогноз
Антитела к Ro52/TRIM21	15–20	Ассоциация с другими СИРЗ	Дебют в более старшем возрасте, легочный фиброз	–

Примечание. СмЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани.

медиана 1/1280 для I группы и 1/640 для II и III групп ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$). В I группе одновременно с анти-U1РНП специфические для ССД аутоАТ (АЦА и анти-Sc170) обнаруживались у 7 (11%) больных. У трех из них было сочетание анти-U1РНП с АЦА, у трех – с анти-Sc170 и у одного – с АЦА и анти-Sc170. Нужно отметить, что сочетание с анти-Sc170 встречалось преимущественно у больных с более низкими, а с АЦА – у пациентов с высокими титрами анти-U1РНП.

Особенностью I группы было более частое присутствие других аутоАТ, в частности анти-Ro и/или анти-La, что ассоциировалось с СШ. Наличие анти-дсДНК и РФ ассоциировалось с поражением суставов.

Обсуждение

Известно, что при ССД гиперпродукция определенных видов аутоАТ ассоциируется с различными клиническими проявлениями, примеры которых приведены в табл. 5 [3–6, 23]. Различные клинико-иммунологические субтипы ССД различаются по частоте и выраженности симптомов, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, а также прогнозу.

Клиническое значение анти-U1РНП при ССД мало изучено. Имеются данные о том, что антитела, направленные против рибонуклеопротеинов (как анти-U3РНП, так и анти-U1РНП), встречаются чаще у пациентов афроамериканского, чем кавказского происхождения (соответственно 16 и 7%) [24]. Дебют у анти-U1РНП-позитивных лиц отмечается в относительно молодом возрасте (в среднем 33 года), а особенностью клинической картины является развитие выраженных миозита и артрита [25]. Эти данные подтверждались и результатами нашего исследования. Так, в основной группе пациенты были достоверно моложе, чем в группах сравнения, а в клинической картине преобладало поражение ОДА в виде артрита и миозита. Некоторые авторы связывают позитивность по анти-U1РНП с повышенным риском развития фиброза легких [24, 25], в то время как другие указывают, что она коррелирует с развитием изолированной ЛАГ [15]. При этом пациенты с анти-U1РНП были более молодыми, клинически ЛАГ у них была выражена меньше (I–II функциональный класс по NYHA), а ДСЛ и выживаемость были выше по сравнению с анти-U1РНП-негативными пациентами [26]. Анти-U1РНП присутствовали у 11% пациентов

с СИРЗ-ассоциированной ЛАГ, среди которых смертность была ниже, чем при сочетании ЛАГ с любым другим типом антител (отношение рисков 0,34) [26]. В многофакторном анализе позитивность по анти-U1РНП также была связана с уменьшением смертности (отношение рисков 0,44), независимо от поражения легких, пола и возраста [26]. Таким образом, наличие анти-U1РНП, как правило, предполагает лучший прогноз при СИРЗ-и ССД-ассоциированной ЛАГ. В то же время имеются данные о том, что ЛАГ является самой частой причиной смерти у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП [27]. Несмотря на преобладание в исследуемой нами группе лимитированной формы заболевания, для которой в большей степени, чем для диффузной формы, характерно развитие ЛАГ, она была выявлена у 11% больных, что сопоставимо с частотой ЛАГ при ССД в целом.

Клиническая картина больных ССД, позитивных по анти-Sc170 и АЦА, хорошо изучена. В данной работе эти фенотипы сравнивались с малоизученным вариантом, негативным по «специфичным» для ССД аутоАТ, но позитивным по анти-U1РНП. Были выявлены определенные различия между основной группой, позитивной по анти-U1РНП, и группами сравнения. К ним относятся мало-выраженное и более мягкое поражение кожи, что чаще встречается при хроническом течении лимитированной формы ССД (низкий кожный счет, часто отек кистей, отсутствие гиперпигментации, кальциноза мягких тканей). При этом выявлена высокая частота поражения легких, что более характерно для больных, позитивных по анти-Sc170 и с диффузной формой, но патология сердца встречалась реже, чем при этом фенотипе болезни. В клинической картине, несмотря на давность заболевания и длительную активную терапию, чаще встречалось поражение мышц и суставов, а также гематологические нарушения (лейкопения). Для основной группы специфическое поражение почек было не характерно, а снижение СКФ и протеинурия отмечались редко. В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по частоте сосудистых изменений, а также по большинству лабораторных показателей.

Ранее нами при анализе группы больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, была впервые отмечена высокая частота СШ (33%) [16]. В то же время выраженность клинических проявлений «сухого» синдрома у них была незначительной и жалобы на стойкую сухость во рту и в глазах нередко отсутствовали. При этом часто выявлялись анти-Ro и РФ, что может быть обусловлено высокой частотой СШ в этой группе больных. Частота СШ при разных фено-

типах ССД не изучалась, однако известно, что СШ при ССД встречается в 13–30% случаев, преимущественно у больных с лимитированной формой и позитивных по АЦА [28].

Более 80% больных основной группы и больные, позитивные по АЦА, имели лимитированную форму болезни и хроническое течение, а кардинальный признак ССД – поражение кожи – был выражен у них очень незначительно. Больные основной группы имели более высокую воспалительную активность, по-видимому, связанную с клинически манифестными артритом и воспалительной миопатией. Как отмечалось ранее, в основе патогенеза ССД лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и сосудистой патологии, однако в исследуемой группе наиболее ярко был выражен воспалительный компонент. Следует отметить более высокую дозу ГК и более частое применение иммуносупрессантов при включении в исследование, что косвенно свидетельствует о необходимости длительной и более активной терапии в группе, позитивной по анти-U1РНП. При этом отсутствие в ней специфического поражения почек предполагает возможность назначения более высоких доз ГК больным с активными воспалительными проявлениями, в частности миозитом, синовитом, повышением СОЭ, уровня СРБ и температуры.

Заключение

В целом, группа больных, позитивных по анти-U1РНП, характеризовалась типичным спектром проявлений ССД, однако по их частоте и выраженности существенно отличалась от известных фенотипов. Это позволяет обсуждать выделение отдельного клинико-иммунологического фенотипа ССД, позитивного по анти-U1РНП. Необходимо его дальнейшее изучение для уточнения тактики ведения и прогноза заболевания в этой группе больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)].
2. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37:42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
3. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-23 [Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):418-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423
4. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324-38 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):324-38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338

5. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
6. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(2):56-63. doi: 10.1272/jnms.84.56
7. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al. The association of anti-nuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:534-40. doi: 10.1093/rheumatology/keg170
8. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1045-52. doi: 10.1002/art.38994
9. Moynadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R53. doi: 10.1186/ar4486
10. Jung M, Baron M, Hudson M, et al. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):217-20. doi: 10.3109/03009742.2013.868512
11. Hoffmann AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in Large, Well-defined Cohorts of SSc and Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol*. 2015;42:60-3. doi: 10.3899/jrheum.140047
12. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):487-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08392.x
13. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
14. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:332-46. doi: 10.1053/sarh.2001.20268
15. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:75-83. doi: 10.1002/art.1780370111
16. Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией позитивных по антителам к рибонуклеопротеину. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):539-44 [Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with systemic sclerosis positive for anti-ribonucleoprotein antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):539-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544
17. Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015;24(10):1057-66. doi: 10.1177/0961203315575586
18. Brahms H, Raker VA, van Venrooij WJ, et al. A major, novel systemic lupus erythematosus autoantibody class recognizes the E, F, and G SmsnRNP proteins as an E-F-G complex but not in their denatured states. *Arthritis Rheum*. 1997;40:672-82. doi: 10.1002/art.1780400412
19. Lokesh S, Kadavanu T, Raghupathy, et al. A Rare Case of Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) with Intricate Features of Lupus, Polymyositis and Rheumatoid Arthritis Presenting with Severe Myositis. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):5-7.
20. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева ИА и др. Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):18-23 [Desinova OV, Starovoytova MN, Guseva IA, et al. Features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA overlap syndrome). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23
21. Brennan P, Silman A, Black C and the UK Scleroderma Study Group. Reliability of skin score measures in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1992;31:457-60. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457
22. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 150-66 [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 150-66 (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
23. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis?: News and perspectives. *J Scler Relat Disord*. 2018;3(3):201-13. doi: 10.1177/2397198318783930
24. Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9): 2986-994. doi: 10.1002/art.34482
25. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 1999;117(2):383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x
26. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM. Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2016;68:484-93. doi: 10.1002/art.39432
27. Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol*. 1991;18:1511-9.
28. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exper Rheumatol*. 2013;31:272-80.

Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите. Результаты многоцентрового слепого плацебоконтролируемого исследования КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите)

Каратеев А.Е.¹, Погожева Е.Ю.¹, Сухарева М.Л.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Иванов А.В.³, Основина И.П.⁴, Щашкова О.В.⁵, Борисова С.В.⁶, Ларинский Н.Е.⁷, Израелян Ю.А.^{8,9}, Афошин С.А.¹⁰, Бондаренко Т.П.¹¹, Репчанская Э.А.¹², Чернявская Л.А.¹³, Пупина С.П.¹³, Дармова Т.В.¹³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³АО «Елатомский приборный завод», Елатма, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ⁵ОБУЗ «Ивановский госпиталь ветеранов войн», Иваново, Россия; ⁶ОБУЗ «Ивановский областной клинический центр медицинской реабилитации», Иваново, Россия; ⁷Санаторий «Солотча», Рязань, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ⁹ГБУЗ НО «Клиническая больница №3 – Нижегородский гериатрический центр», Нижний Новгород, Россия; ¹⁰ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13», Нижний Новгород, Россия; ¹¹ГБУЗ НО «Городская больница №37», Нижний Новгород, Россия; ¹²ГБУЗ «Владимирский областной центр специализированных видов медицинской помощи», Владимир, Россия; ¹³ГБУЗ ВО «Городская больница №4» Владимир, Россия *115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; *125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1; *391351 Рязанская область, Касимовский район, р.п. Елатма, ул. Янина, 25; *153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; *153002, Иваново, ул. Демидова, 9; *153006, Иваново, ул. 3-я Сосневская, 137; *390021, Рязань, курорт. пос. Солотча, ул. Почтовая, 4; *603155, Нижний Новгород, Верхне-

Магнитотерапия (Мт) – хорошо известный метод физиотерапевтического воздействия, который широко используется для лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС).

Цель исследования – определение эффективности и безопасности Мт при ОА КС.

Материал и методы. Исследуемую группу составил 231 больной ОА КС (77,9% – женщины, средний возраст – 61,9±12,2 года, индекс массы тела – 30,6±5,8 кг/м², медиана длительности заболевания – 5,0 [2,0; 10,0] года). Больные были рандомизированно распределены в две группы. Пациентам группы 1 в течение 14 дней проводилась Мт с помощью прибора АЛМАГ+, группы 2 – ложная Мт (устройство, полностью имитирующее прибор АЛМАГ+, но не создающее магнитное поле). Оценивались динамика индекса WOMAC, выраженности боли в покое и при движении по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и выраженность улучшения с точки зрения больных (по 5-балльной шкале).

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии отмечалось статистически значимое уменьшение боли и скованности, улучшение функции. Так, медиана индекса WOMAC боль в группе 1 снизилась с 231 [180; 290] до 110 [60; 166,3] (p<0,001); в группе 2 – с 212,4 [145; 260] до 143 [76,5; 200] (p<0,001), выраженность боли в покое (по ВАШ) снизилась в группе 1 с 47 [27,8; 60] до 20 [10; 30] мм (p<0,001); в группе 2 – с 40 [20; 57,5] до 20 [7,5; 40] мм (p<0,001). На фоне проводимой терапии также снизилась потребность в приеме НПВП: в группе 1 препарат был отменен или снижена его доза у 33,1% больных, в группе 2 – у 16,8% (p=0,006). По всем показателям в группе 1 динамика была статистически более значимой, чем в группе 2. Результат лечения как «хороший» и «отличный» оценили 58,5% пациентов в группе 1 и 39,8% в группе 2 (p<0,001). Серьезных нежелательных реакций на фоне истинной и ложной Мт не наблюдалось. У двух больных, получавших ложную Мт, терапия была прервана из-за усиления суставной боли.

Заключение. Мт при кратковременном применении обеспечивает значимое улучшение состояния больных ОА КС. Мт хорошо переносится и не вызывает серьезных осложнений.

Ключевые слова: остеоартрит; магнитотерапия; плацебоконтролируемое исследование; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Сухарева МЛ и др. Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите. Результаты многоцентрового слепого плацебоконтролируемого исследования КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):55–61.

EVALUATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF MAGNET THERAPY FOR OSTEOARTHRITIS. RESULTS OF THE MULTICENTER BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY COSMO (CLINICAL EVALUATION OF CURRENT MAGNET THERAPY FOR OSTEOARTHRITIS) Karateev A.E.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Sukhareva M.L.¹, Lila A.M.^{1,2}, Ivanov A.V.³, Osnovina I.P.⁴, Shchashkova O.V.⁵, Borisova S.V.⁶, Larinsky N.E.⁷, Israelyan Yu.A.^{8,9}, Afoshin S.A.¹⁰, Bondarenko T.P.¹¹, Repchanskaya E.A.¹², Chernyavskaya L.A.¹³, Pupina S.P.¹³, Darmova T.V.¹³

Magnet therapy (Mt) is a well-known physiotherapy technique that is widely used to treat knee osteoarthritis (OA).

Objective: to determine the efficiency and safety of Mt for knee OA.

Subjects and methods. A study group consisted of 231 patients with knee OA (77.9% were women; mean age, 61.9±12.2 years; body mass index, 30.6±5.8 kg/m²; median disease duration, 5.0 [2, 0; 10.0] years). The patients were randomly assigned to two groups. Group 1 patients received Mt with an ALMAG+ device for 14 days; Group 2 had false Mt with a completely imitating ALMAG+ device that failed to create a magnetic field. The investigators evaluated the changes of the WOMAC index, pain intensity at rest and during movement on a 100 mm visual analogue scale (VAS), the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and the degree of improvement, as assessed by patients (on a 5-point scale).

Results and discussion. During the therapy, there was a statistically significant pain and stiffness reduction and functional improvement. Thus, there were decreases in the median WOMAC pain scores from 231 [180; 290] to 110 [60; 166.3] (p<0.001) in Group 1, from 212.4 [145; 260] to 143 [76.5; 200] (p<0.001) in Group 2, in pain intensity at rest from 47 [27.8; 60] to 20 [10; 30] mm (p<0.001) in Group 1; from 40 [20; 57.5] to 20 [7.5; 40] mm (p<0.001) in

Волжская набережная, 18; *603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21; *603018, Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51; *603004, Нижний Новгород, ул. Челюскинцев, д. 3; *600901, Владимир, ул. Центральная, 5; *600020, Владимир, ул. Каманина, 6

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³AO "Elatma Instrumental-Making Plant", Elatma, Russia; ⁴Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ⁵Ivanovo Hospital for War Veterans, Ivanovo, Russia; ⁶Ivanovo Regional Clinical Center for Medical Rehabilitation, Ivanovo, Russia; ⁷"Solotcha" Sanatorium, Ryazan, Russia; ⁸Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ⁹Clinical Hospital Three, Nizhny Novgorod Geriatric Center, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital Thirteen, Nizhny Novgorod, Russia; ¹¹City Hospital Thirty-Seven, Nizhny Novgorod, Russia; ¹²Vladimir Regional Center for Specialized Medical Care Types, Vladimir, Russia; ¹³City Hospital Four, Vladimir, Russia; ¹⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁵2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ¹⁶25, Yanin St., Elatma Workers Settlement, Kasimovsky District, Ryazan Region 391351; ¹⁷8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012; ¹⁸9, Demidov St., Ivanovo 153002; ¹⁹137, 3rd Sosnevskaya St., Ivanovo 153006; ²⁰4, Pochtovaya St., Solotcha Settlement, Resort, Ryazan 390021; ²¹18, Verkhne-Volzhsкая Embankment, Nizhny Novgorod 603155; ²²21, Verkhne-Volzhsкая Embankment, Nizhny Novgorod 603155; ²³51, Patriots St., Nizhny Novgorod 603018; ²⁴3, Chelyuskintsevs, St., Nizhny Novgorod 603004; ²⁵5, Tsentralnaya St., Vladimir 600901; ²⁶6, Kamanin St., Vladimir 600020

Контакты:
Андрей Евгеньевич
Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrey Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 29.01.20

Group 2. During the therapy, there was also a reduction in the need for NSAIDs: the drug was discontinued or its dose reduced in 33.1% and 16.8% of the patients in Groups 1 and 2, respectively ($p=0.006$). The changes of all parameters were statistically more significant in Group 1 than in Group 2. Treatment results were assessed as good and excellent by 58.5% and 39.8% patients in Groups 1 and 2, respectively ($p<0.001$). No serious adverse events to true and false Mt were observed. Therapy was discontinued due to increase of joint pain in two patients who received false Mt.

Conclusion. Short-term Mt provides a significant improvement in patients with knee OA. Mt is well tolerated and causes no serious complications.

Keywords: osteoarthritis; magnet therapy; placebo-controlled study; efficiency; safety.

For reference: Karateev AE, Pogozheva EYu, Sukhareva ML, et al. Evaluation of the efficiency and safety of magnet therapy for osteoarthritis. Results of the multicenter blind placebo-controlled study COSMO (Clinical Evaluation of Current Magnet Therapy for Osteoarthritis). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):55-61 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-55-61

Совершенствование терапии остеоартрита (ОА) – наиболее распространенного хронического заболевания суставов, причины значительных страданий, снижения качества жизни и инвалидизации миллионов жителей нашей страны – является актуальной медицинской и социальной задачей. Современная концепция лечения ОА основывается на комплексном использовании различных медикаментозных и немедикаментозных подходов, направленных на контроль основных симптомов болезни и замедление прогрессирования структурных изменений пораженных суставов. Большое значение при этом имеет использование методик физиотерапевтического воздействия, позволяющих уменьшить боль, улучшить функцию и снизить потребность в потенциально небезопасных анальгетиках, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 2].

К числу наиболее популярных немедикаментозных методов лечения ОА относится магнитотерапия (Мт). Терапевтическое влияние Мт основывается на физиологических эффектах статического или переменного магнитного поля: возникновении слабых электрических токов в живых тканях, которые изменяют трансмембранный потенциал клеток и проницаемость клеточной мембраны. Предполагается, что это способствует улучшению микроциркуляции, подвывает воспалительный клеточный ответ, повышает порог возбудимости болевых рецепторов, снижает мышечный гипертонус и стимулирует репаративные процессы [3–5].

Экспериментальные работы показывают, что Мт способна замедлять развитие структурных изменений хряща и субхондральной кости при ОА. Было показано, что пульсирующее магнитное поле оказывает стимулирующее действие на образцы хондроцитов, полученные у больных ОА, усиливая метаболический и пролиферативный потенциал этих клеток. Кроме этого, Мт замедляет разрушение трабекулярной структуры субхондральной кости и развитие остеопороза, в том чис-

ле ассоциированного с Wnt/ β -катепсин-сигнальным путем [6–8].

Анальгетический эффект Мт при ОА подтвержден серией хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующим метаанализом [9–11]. Недавно эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR) провели оценку уровня доказательности для различных методов немедикаментозного воздействия, применяемых для лечения скелетно-мышечной боли. Они показали, что эффект Мт имеет серьезное подтверждение: от 2 до 3 баллов по системе GRADE [3].

К сожалению, многие российские врачи скептически относятся к использованию немедикаментозных методов в целом и к применению Мт в частности. Это может быть связано с относительно небольшим числом собственных российских клинических исследований Мт, организованных при совместном участии клиницистов и физиотерапевтов.

В связи с этим представлялось интересным и важным проведение российского многоцентрового исследования эффективности Мт при ОА коленного сустава (КС).

Материал и методы

Исследование КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите) представляет собой многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в ходе которого проводилось сравнение терапевтического действия истинной и ложной Мт.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст ≥ 18 лет.
2. Диагноз ОА КС, установленный на основании критериев Американской коллегии ревматологов (Altman, 1991), рекомендуемых Ассоциацией ревматологов России.
3. Боль в суставах ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и/или необходимость в регулярном приеме НПВП.

Критерии исключения:

1. Тяжелые функциональные нарушения или коморбидная патология, препятствующая визитам пациента на сеансы Мт и осмотр врача.
2. Противопоказания для Мт.
3. Выраженный синовит, требующий локальной инъекции глюкокортикоидов.

В исследование вошел 231 больной ОА: 77,9% женщин, средний возраст – $61,9 \pm 12,2$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) – $30,6 \pm 5,8$ кг/м², средняя длительность заболевания – 5,0 [2,0; 10,0] года. У существенной части больных отмечалось наличие коморбидной патологии: артериальная гипертензия – у 47,6%, ишемическая болезнь сердца – у 7,4%, инфаркт миокарда в анамнезе – у 2,2%, ишемический инсульт / острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 6,1%, язвенный анамнез – у 6,1%, диспепсия – у 4,3%, сахарный диабет 2-го типа – у 12,6%, хроническая болезнь почек – у 2,2%.

Больные были рандомизированно разделены на две группы: пациентам группы 1 была назначена истинная Мт, группы 2 – ложная. Рандомизация достигалась последовательным, через одного, включением больных в исследуемые группы, причем первый пациент в каждом исследовательском центре получал истинную Мт. Клиническая характеристика исследуемых групп приведена в табл. 1.

Исследуемые группы не различались по полу и возрасту пациентов: преобладали женщины среднего и пожилого возраста, причем около 40% составили лица в возрасте ≥ 65 лет. Примерно половина пациентов в каждой группе имели избыточную массу тела (ИМТ ≥ 30 кг/м²). У большинства пациентов отмечалась II и III рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence.

По индексу WOMAC между исследуемыми группами отмечалось различие: имелась тенденция к более высоким показателям WOMAC боль и скованность в группе 1; показатели WOMAC функция и общий в группе 1 оказались достоверно выше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). Выраженность боли в покое и при движении (по ВАШ) в исследуемых группах статистически значимо не различалась.

Все больные в течение периода проведения исследования могли получать стабильную терапию, которая была назначена до момента начала исследования. Какие-либо новые назначения были возможны лишь при явном ухудшении состояния, угрозе здоровью и жизни пациента. Все изменения лечения фиксировались в исследовательской карте и учитывались при проведении статистического анализа полученных результатов.

Мт проводилась с помощью аппарата АЛМАГ+. Этот прибор относится к изделиям медицинской техники и включен в номенклатуру разрешенных для применения в медицинской практике физиотерапевтических аппаратов (регистрацион-

ное удостоверение № РЗН 2017/6194 от 08.09.2017). Производителем аппарата является АО «Елатомский приборный завод» (лицензия на осуществление деятельности по производству и техническому обслуживанию медицинской техники ФС-99-04-000914-14 от 10.02.2014).

Аппарат предназначен для физиотерапевтического лечения и проведения восстановительно-реабилитационных мероприятий низкочастотным низкоинтенсивным бегущим и неподвижным импульсным магнитным полем в условиях лечебных, лечебно-профилактических учреждений, а также в домашних условиях по рекомендации врача.

Аппарат состоит из блока управления и излучателя, представляющего собой четыре связанные между собой катушки-индуктора, используемые для воздействия на отдельные части тела. Катушки-индукторы обладают возможностью образования излучающих поверхностей в виде «линейки излучающей гибкой» (из 4 индукторов) и «гибкой матрицы» (2x2 индуктора).

Аппарат обеспечивает работу в повторно-кратковременном режиме в течение 8 ч: время воздействия – 20 мин для всех режимов, 10 мин – перерыв. Время процедуры магнитного воздействия для всех режимов устанавливается автоматически и равно 20 мин $\pm 5\%$. Северный полюс магнитного поля всех катушек-индукторов соответствует маркировке «N», нанесенной на корпуса катушек-индукторов.

Аппарат обеспечивает возможность формирования импульсных магнитных полей в нескольких режимах воздействия, в том числе:

- режим 1 (бегущее импульсное магнитное поле, частота возбуждения катушки-индуктора – 6,25 Гц, амплитудное значение магнитной индукции на рабочей поверхности катушки – 20 ± 6 мТл);

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемых групп

Признак	Группа 1 (n=118)	Группа 2 (n=113)	p
Пол, женский, n (%)	95 (80,5)	84 (74,3)	0,357
Возраст, годы, M \pm σ	61,6 \pm 13,1	62,3 \pm 11,2	0,591
Возраст ≥ 65 лет, %	39,4	45,3	0,410
ИМТ, кг/м ² , M \pm σ	30,4 \pm 6,7	30,8 \pm 4,8	0,232
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	47,2	51,9	0,583
Длительность заболевания, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 10,0]	5,0 [2,0; 10,0]	0,951
Рентгенологическая стадия ОА*, %:			
I	7,8	11,5	0,201
II	56,9	60,4	
III	34,3	28,1	
IV	1,0	0	
Прием НПВП	67,8	72,6	0,473
WOMAC, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
боль	231 [180; 290]	212,4 [145; 260]	0,068
скованность	103,5 [80; 130]	99 [62; 130]	0,06
функция	850 [650; 1122]	780 [493; 970]	0,022
общая	1210 [917; 1547]	1100 [720; 1373]	0,029
Боль, мм по ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
в покое	47 [27,8; 60]	40 [20; 57,5]	0,08
при движении	70 [50; 80]	62 [50; 70]	0,115
Наличие синовита, %	25,4	16,8	0,147

Примечание. * – по Kellgren–Lawrence.

- режим 3 (неподвижное импульсное магнитное поле, частота возбуждения катушки-индуктора – 100 Гц, амплитудное значение магнитной индукции на рабочей поверхности катушки – 6 ± 2 мТл).

Аппарат предназначен для лечения взрослых и детей в возрасте от 1 мес.

В качестве плацебо (ложная Мт) использовались аппараты, изготовленные на базе серийного аппарата АЛМАГ+ с идентичными массой, световой и звуковой индикацией, имитирующей активную работу. В плацебо-аппаратах при включении в режим «Работа» загорался индикатор воздействия, звучал звуковой сигнал начала работы, но магнитное поле на индукторах отсутствовало. По окончании 20 мин световой индуктор выключался и раздавался звуковой сигнал об окончании работы.

Каждому больному было проведено 12 сеансов истинной или ложной Мт. Процедуры в течение курса проводились 1 раз в день, с перерывом в 1 день после 6-й процедуры по схеме, предложенной фирмой-производителем:

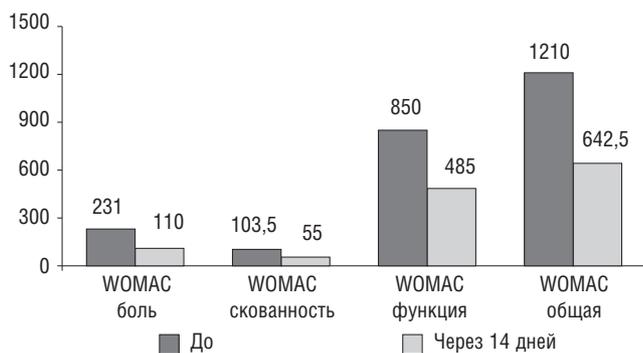


Рис. 1. Динамика индекса WOMAC в группе 1

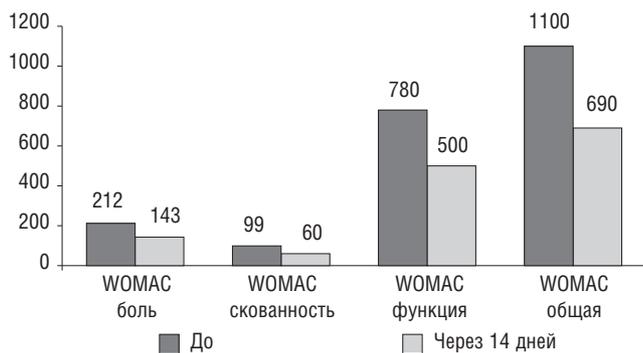


Рис. 2. Динамика индекса WOMAC в группе 2

Таблица 2 Сравнение динамики индекса WOMAC и выраженности боли (различие между исходным и конечным значением), Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Группа 1	Группа 2	p
Δ WOMAC боль	110 [60; 160]	59,5 [25; 110,3]	0,000
Δ WOMAC скованность	40 [20; 70]	20 [5,8; 40]	0,000
Δ WOMAC функция	320 [170; 520]	155 [57,5; 342,5]	0,000
Δ WOMAC общий	450 [281; 759]	226,5 [105,5; 470]	0,000
Δ ВАШ, боль в покое	20 [10; 30]	10 [0; 20,5]	0,000
Δ ВАШ, боль при движении	30 [10; 40]	15 [5; 30]	0,000

в течение первых 4 дней использовался режим 3, последующих – режим 1.

Состояние пациентов оценивалось в ходе двух последовательных визитов (до начала курса лечения и через 14 дней) по следующим критериям:

- динамика индекса WOMAC (боль, скованность, нарушение функции, общий);
- динамика боли (по 100-миллиметровой ВАШ);
- снижение потребности в приеме НПВП;
- общая оценка пациентом результата лечения (5-балльная шкала).

Безопасность терапии оценивалась по частоте любых нежелательных реакций (НР), которые возникали в ходе проведения исследования.

Полученные данные вносились в специальную карту. Информация из этой карты стала основой для формирования единой компьютерной базы данных и проведения дальнейшего статистического анализа. Для математической обработки данных использована программа SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей], качественные параметры – в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проводимой терапии у больных в группе истинной и ложной Мт отмечалось выраженное улучшение. Существенная положительная динамика наблюдалась по всем шкалам индекса WOMAC (боль, скованность, нарушение функции, общий), причем в обеих группах различие между исходным и конечным значением этих параметров было статистически значимым ($p < 0,001$; рис. 1 и 2).

Медиана выраженности боли по ВАШ в покое в группе 1 снизилась с 47 [27,8; 60] до 20 [10; 30] мм ($p < 0,001$), в группе 2 – с 40 [20; 57,5] до 20 [7,5; 40] мм ($p < 0,001$); выраженности боли при движении в группе 1 – с 70 [50; 80] до 40 [20; 50] ($p < 0,001$), в группе 2 – с 62 [50; 70] до 40 [22,5; 60] мм ($p < 0,001$).

В группе 1 частота синовита КС снизилась с 25,4 до 9,3% ($p < 0,001$). В группе 2 динамика синовита была недостовой – с 16,8 до 13,3% ($p = 0,102$).

По всем параметрам оценки – WOMAC боль, скованность, функция, общий и выраженности боли по 100-миллиметровой ВАШ – динамика была значимо выше в группе истинной Мт, в сравнении с ложной (табл. 2).

На фоне проводимой терапии также снизилась потребность в приеме НПВП: в группе 1 препарат был отменен (или снижена его доза) у 33,1% больных, в группе 2 – у 16,8% ($p = 0,006$).

Больные группы 1 дали более высокую оценку проводимой терапии, в сравнении с группой 2 ($p < 0,001$; рис. 3). Это особенно явно видно в отношении «хорошей»

оценки результатов лечения — такую оценку дали результатам Мт 44,9% больных группы 1 и лишь 29,2% группы 2.

Переносимость терапии была хорошей. Не было зафиксировано случаев серьезных осложнений, потребовавших прервать курс истинной Мт. В группе 1 к НР были отнесены 4 эпизода кратковременного усиления боли в начале курса лечения, причем в одном случае улучшения было достигнуто при продолжении Мт, а в трех случаях потребовалась замена или назначение НПВП. В одном случае отмечалось повышение артериального давления (АД) на фоне приема НПВП, что можно связать с негативным действием этого препарата. С проведением Мт можно связать один эпизод повышения АД (больная страдала артериальной гипертензией) и ушиб при случайном падении вовремя процедуры (при этом не было зафиксировано головокружения, потери ориентации и др.). В группе 2 усиление боли на фоне ложной Мт отмечалось у 7 пациентов, причем у двух лечение было прервано, у двух произведена замена НПВП, а одной больной на фоне приема НПВП были дополнительно назначены миорелаксанты и витамины группы В. Один эпизод НР в группе 2 был связан с приемом НПВП (диспепсия) и был купирован после отмены вызвавшего данное осложнение препарата (табл. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, истинная и ложная Мт оказывают значимое положительное влияние на состояние больных ОА. Как истинная, так и ложная Мт достоверно снижали выраженность боли, скованности в суставах и функциональных нарушений. В то же время истинная Мт демонстрирует статистически достоверное преимущество в сравнении с ложной Мт по всем оцениваемым параметрам. При этом использование истинной Мт позволило добиться более существенного, чем при ложной Мт, снижения потребности в приеме НПВП. Это представляется весьма важным, учитывая, что большинство пациентов с ОА имеют серьезные коморбидные заболевания и высокий риск лекарственных осложнений.

Эффективность Мт подтверждает высокая оценка, которую ей дали пациенты: 58,5% определили результат лечения как хороший или отличный. Такую же оценку ложной Мт дали лишь 39,8% пациентов.

Как истинная, так и ложная Мт хорошо переносилась и редко вызывала НР. Серьезных осложнений на фоне проводимой терапии не отмечалось, за исключением двух случаев значительного ухудшения (усиления боли) в группе 2 на фоне ложной Мт, что потребовало прерывания цикла процедур.

Полученные нами данные подтверждают положительные результаты, показанные рядом отечественных исследователей при проведении Мт с помощью приборов АЛМАГ у пациентов с ОА тазобедренного сустава и ОА КС, а также с хронической неспецифической болью в спине [12–14].

Наши данные в целом соответствуют международному опыту использования Мт для лечения ОА. Так, в 2013 г. Кокрановское общество представило обзор 9 РКИ (n=636), в котором сравнивалось лечебное действие Мт и плацебо при ОА. При продолжительности лечения от 4 до 26 нед изучаемый метод демонстрировал значимое

преимущество над плацебо: различие в уменьшении боли в среднем составило 15,1 балла по 100-балльной шкале [95% доверительный интервал (ДИ) 9,08–21,13; абсолютное улучшение на 15%]. При этом не было отмечено различия с плацебо по влиянию на индекс WOMAC функция и качество жизни (по SF-36). Частота НР при использовании Мт не отличалась от частоты НР у больных, получавших плацебо [9].

Параллельно другая научная группа представила метаанализ 14 РКИ (n=930), в котором изучалась эффективность переменного магнитного поля при ОА. Как и в исследовании Кокрановского общества, в данной работе было показано преимущество Мт в сравнении с плацебо по влиянию на боль при сроке наблюдения 4–8 нед. Также было показано позитивное влияние на функцию — стандартизированное различие средних (СРС) составило 0,30 (95% ДИ 0,07–0,53) [10].

Недавно Z. Wu и соавт. [11] представили метаанализ 13 РКИ, в котором оценивалась эффективность Мт при ОА КС (10 работ), шейного отдела позвоночника (две работы) и суставов кистей (одна работа). При ОА КС и кистей было показано статистически значимое преимущество данного метода физиотерапии в сравнении с ложной Мт: по уменьшению боли, СРС составило -0,54 (95% ДИ от -1,04 до -0,04; p=0,03) и -2,85 (95% ДИ от -3,65 до -2,04; p<0,00001) соответственно. Аналогично, было зафиксировано достоверное отличие между активной и ложной терапией в отношении улучшения

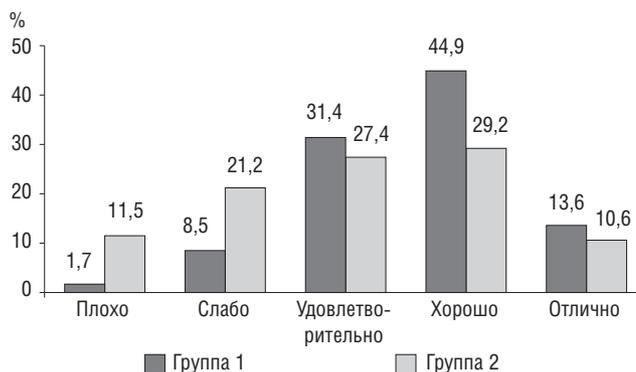


Рис. 3. Сравнение оценки больными групп 1 и 2 результатов лечения, %

Таблица 3 НР, отмеченные в ходе проведения исследования

Группа 1	Группа 2
Замена НПВП в связи с усилением боли (n=1)	Замена НПВП в связи с усилением боли (n=2)
Назначение НПВП в связи с усилением боли (n=2)	Усиление терапии (n=1; назначение миорелаксантов + витамины группы В)
Усиление болей после 1–2-й процедур, улучшение после 4-й (n=3)	Усиление болей, выбыли на 3-й и 4-й процедуре (n=2)
Повышение АД на фоне НПВП (мелоксикам; n=2)	Усиление болей после 1–2-й процедур (n=2)
Повышение АД (n=1; НПВП не принимала)	Боли в эпигастрии на фоне приема НПВП (лорноксикам), купированы после отмены препарата (n=1)
Ушиб при падении во время исследования (n=1)	

функции: СРС -0,34 (95% ДИ от -0,53 до -0,14; $p=0,0006$) и -1,49 (95% ДИ от -2,12 до -0,86; $p<0,00001$). При этом различия в действии истинной и ложной Мт при поражении шейного отдела позвоночника выявлено не было.

В качестве иллюстрации преимущества Мт можно привести данные трех РКИ, выполненных в последние годы. Так, G. Vagnato и соавт. [15] сравнили действие настоящей и ложной Мт у 60 больных ОА с исходно выраженной болью (>40 мм ВАШ). В среднем интенсивность болевых ощущений в исследуемых группах превышала 60 мм ВАШ. Мт осуществлялась путем локального воздействия мобильного устройства, фиксированного в области КС. Согласно полученным данным, истинная Мт обеспечила значимое снижение выраженности боли, в среднем на 13,6 (95% ДИ 7,9–19,3) мм ВАШ превышающее эффект плацебо ($p=0,0005$). Уменьшение значения индекса WOMAC боль в группе активной терапии составило 23,4%, WOMAC общий – 18,4% (достоверно выше, чем в контрольной группе; $p<0,001$). Также отмечалось значимое преимущество истинной Мт по улучшению качества жизни (SF-36) и снижению потребности в НПВП.

В работе Н. Wuschech и соавт. [16] истинная и ложная Мт применялась у 57 больных ОА КС, причем воздействие осуществлялось дважды в день (периоды по 5 мин) в течение 18 дней. Активная терапия продемонстрировала существенно преимущество в сравнении с плацебо. В конце периода наблюдения среднее значение индекса WOMAC боль в исследуемых группах составило $8,8\pm 10,3$ и $11,3\pm 7,7$ ($p<0,001$), WOMAC общий – $42,9\pm 35,5$ и $56,2\pm 40,4$ ($p<0,001$) соответственно. «Хорошую» и «очень хорошую» оценку результатам лечения дали 56,8% больных, получавших истинную Мт, и лишь 15,4% получавших ложную Мт ($p<0,001$).

Истинная Мт оказалась более эффективной и в 6-недельном исследовании и F. Nelson и соавт. [17], которые использовали данный метод у 34 больных ОА КС. Выраженность боли оценивалась по 10-сантиметровой ВАШ. На 42-й день после начала лечения динамика боли в группе активной терапии составила $2,7\pm 0,5$ см ($p<0,001$), в группе плацебо – $1,5\pm 0,4$ см ($p=0,168$). Различия в эффекте между группами было статистически значимым ($p<0,001$).

Важно отметить, что во всех представленных выше работах при использовании МТ не наблюдалось серьезных НР, потребовавших отмены лечения.

Любопытной особенностью нашего исследования стало достаточно высокое терапевтическое действие ложной МТ. Следует уточнить, что значительный эффект плацебо при лечении ОА был отмечен рядом ведущих экспертов по этому заболеванию [18, 19]. Так, по мнению W. Zhang, более 75% снижения боли, скованности и улучшения функции при лечении ОА (при использовании любых методов терапии) определяется плацебо-эффектом [20]. Считается, что данный феномен связан с особенностями формирования хронической боли при ОА, патогенез которой в значительной степени связан с центральной сенситизацией и недостаточной эффективностью антиноцицептивной системы [18–20]. Тем не менее применение истинной Мт в нашем исследовании оказывало достоверно больший лечебный эффект, чем ложная Мт.

Определенным ограничением при оценке результатов исследования КОСМО следует считать случайное включение в основную группу части пациентов с более выраженной симптоматикой ОА, что привело к исходному достоверному различию основной и контрольной групп по ряду клинических показателей. С другой стороны, это различие не повлияло на сравнение результатов лечения с использованием истинной и ложной Мт, поскольку они оценивались по динамике индекса WOMAC и выраженности боли по ВАШ.

Заключение

Таким образом, МТ с использованием аппарата АЛМАГ+ обеспечивает существенное улучшение состояния больных ОА КС, по крайней мере на момент проведения сеансов физиотерапевтического воздействия. Лечение с использованием Мт не сопровождалось развитием серьезных НР. Конечно, требуются более масштабные и длительные исследования эффективности и безопасности данного метода, которые позволят лучше оценить его терапевтическую ценность и место в комплексном лечении ОА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика и лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21 [Aleksееva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
- Ganesan K, Gengadharan AC, Balachandran C, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field – a viable alternative therapy for arthritis. *Indian J Exp Biol*. 2009 Dec;47(12):939-48.
- Pittler MH. Static magnets for reducing pain. *MMW Fortschr Med*. 2009 Jan 22;151(3-4):33, 35.
- Redeker JI, Schmitt B, Grigull NP, et al. Effect of electromagnetic fields on human osteoarthritic and non-osteoarthritic chondrocytes. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Aug 14;17(1):402. doi: 10.1186/s12906-017-1868-z

7. Yang X, He H, Zhou Y, et al. Pulsed electromagnetic field at different stages of knee osteoarthritis in rats induced by low-dose monosodium iodoacetate: Effect on subchondral trabecular bone microarchitecture and cartilage degradation. *Bioelectromagnetics*. 2017 Apr;38(3):227-38. doi: 10.1002/bem.22028. Epub 2016 Dec 27.
8. Yang X, He H, Gao Q, He C. Pulsed electromagnetic field improves subchondral bone microstructure in knee osteoarthritis rats through a Wnt/ β -catenin signaling-associated mechanism. *Bioelectromagnetics*. 2018 Feb;39(2):89-97. doi: 10.1002/bem.22106. Epub 2017 Dec 18.
9. Li S, Yu B, Zhou D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 14;(12):CD003523. doi: 10.1002/14651858.CD003523.pub2
10. Ryang We S, Koog YH, Jeong KI, Wi H. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):815-24. doi: 10.1093/rheumatology/kes063. Epub 2012 Apr 13.
11. Wu Z, Ding X, Lei G, et al. Efficacy and safety of the pulsed electromagnetic field in osteoarthritis: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Dec 14;8(12):e022879. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022879
12. Бяловский Ю, Иванов А, Лякина О, Ракитина И. Эффективность импульсной магнитотерапии аппаратом «АЛМАГ+» в комплексном лечении больных остеоартрозом коленных суставов. *Врач*. 2019;30(6):67-71 [Byalovskii Yu, Ivanov A, Lyakina O, Rakitina I. Efficiency of pulsed magnetotherapy with the ALMAG + device in the complex treatment of patients with knee osteoarthritis. *Vrach*. 2019;30(6):67-71 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2019-06-16
13. Бяловский Ю, Секирин А, Смирнова С. Эффективность низкочастотной магнитотерапии «бегущим» магнитным полем в комплексном лечении коксартроза. *Врач*. 2018;29(3):75-9 [Byalovskii Yu, Sekirin A, Smirnova S. Efficiency of low-frequency magnetotherapy with a running magnetic field in the complex treatment of coxarthrosis. *Vrach*. 2018;29(3):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-03-19
14. Ларинский Н, Ларинская И, Бяловский Ю, Иванов А. Оценка эффективности низкочастотной магнитотерапии от аппарата АЛМАГ+ в комплексном лечении дорсопатии (остеохондроз позвоночника, грыжи дисков позвоночника). *Врач*. 2019;30(4):69-73 [Larinskii N, Larinskaya I, Byalovskii Yu, Ivanov A. Evaluation of the effectiveness of low-frequency magnetotherapy from the ALMAG+ apparatus in the complex treatment of dorsopathy (spinal osteochondrosis, herniated discs). *Vrach*. 2019;30(4):69-73 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2019-04-13
15. Bagnato GL, Miceli G, Marino N, et al. Pulsed electromagnetic fields in knee osteoarthritis: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):755-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev426. Epub 2015 Dec 24.
16. Wuschech H, von Hehn U, Mikus E, Funk RH. Effects of PEMF on patients with osteoarthritis: Results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study. *Bioelectromagnetics*. 2015 Dec;36(8):576-85. doi: 10.1002/bem.21942. Epub 2015 Nov 12.
17. Nelson FR, Zvirbulis R, Pilla AA. Non-invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: a randomized double-blind pilot study. *Rheumatol Int*. 2013 Aug;33(8):2169-73. doi: 10.1007/s00296-012-2366-8. Epub 2012 Mar 27.
18. Altman RD, Devji T, Bhandari M, et al. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):151-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003. Epub 2016 Apr 27.
19. Huang Z, Chen J, Hu QS, et al. Meta-analysis of pain and function placebo responses in pharmacological osteoarthritis trials. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 15;21(1):173. doi: 10.1186/s13075-019-1951-6
20. Zhang W. The powerful placebo effect in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):118-23. Epub 2019 Oct 15.

Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I)

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

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2;
³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;
³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
 Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
 Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 10.01.20



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



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



Лиля А.М. – директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», профессор, докт. мед. наук

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое перспективное направление фармакотерапии ИВРЗ связано с созданием так называемых «таргетных» пероральных лекарственных препаратов, к которым в первую очередь относятся ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase – JAK), получившие название Якинибы (Jakiniibs). Первым представителем класса ингибиторов JAK является тофацитиниб (ТОФА), который зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита и язвенного колита. В обзоре (часть I) представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности ТОФА при РА, обсуждается место ТОФА в лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» и новых рекомендаций EULAR. В части II обзора будут представлены данные, касающиеся применения ТОФА при других ИВРЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибиторы JAK; тофацитиниб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):62–79.

EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB FOR IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (PART I)

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

Deciphering the mechanisms of the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) and designing a wide range of biological agents (BAs) are the major achievements of 21st century medicine. A new promising area of pharmacotherapy for IIRDs is associated with the design of so-called targeted oral medications that primarily include Janus kinase (JAK) inhibitors, called jakinibs. The first representative of the class of JAK inhibitors is tofacitinib (TOFA), which has been registered for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis, and ulcerative colitis. The review (Part I) presents new data on the efficacy and safety of TOFA in RA and discusses the role of TOFA in the treatment of RA as part of the treat-to-target strategy and new EULAR recommendations. Part II of the review will provide data on the use of TOFA in other IIRDs.

Keywords: rheumatoid arthritis; JAK inhibitors; tofacitinib.

For reference: Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):62–79 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), основными формами кото-

рых являются ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), включающие анкилозирующий спондилит (АС) и псориатиче-

ский артрит (ПсА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие, в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов, или патологическую активацию клеток иммунной системы, относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. [1, 2].

Новое перспективное направление фармакотерапии ИВРЗ связано с созданием так называемых «таргетных» пероральных лекарственных препаратов, к которым в первую очередь относятся ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase – JAK), получившие название Якинибы (Jakiniibs) [3, 4]. Первым представителем класса ингибиторов JAK является тофацитиниб (ТОФА), который зарегистрирован для лечения РА [5, 6], ПсА [7, 8], а также язвенного колита [9, 10]. Расширение знаний об иммунопатогенезе ИВРЗ и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления создали предпосылки для изучения эффективности ТОФА при других ИВРЗ и «неревматических» иммуновоспалительных заболеваний [3, 4, 11–14]. ТОФА классифицируется как «таргетный» синтетический базисный противовоспалительный препарат (тсБВП) [15]

и включен в международные [16–25] и российские [26] клинические рекомендации по лечению РА, а также в рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению ПсА [27].

Напомним, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ТОФА (и других ингибиторов JAK) на молекулярном уровне связаны с подавлением сигнального пути, включающего рецепторы цитокинов (классифицируются как рецепторы типа I и типа II), четыре JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – tyrosine kinase 2) и семь внутриклеточных факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует синтез более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста [3, 28] (рис. 1).

Особенностью действия ингибиторов JAK является обратимое блокирование аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающего участка JAK, что проявляется в быстром развитии и прекращении соответствующих «иммунных» эффектов препаратов после их назначения и отмены. В зависимости от селективности к различным JAK препараты подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK (см. рис. 1). Следует, однако, подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелирует с предполагаемой клинической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и зависит от дозы препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток *in*

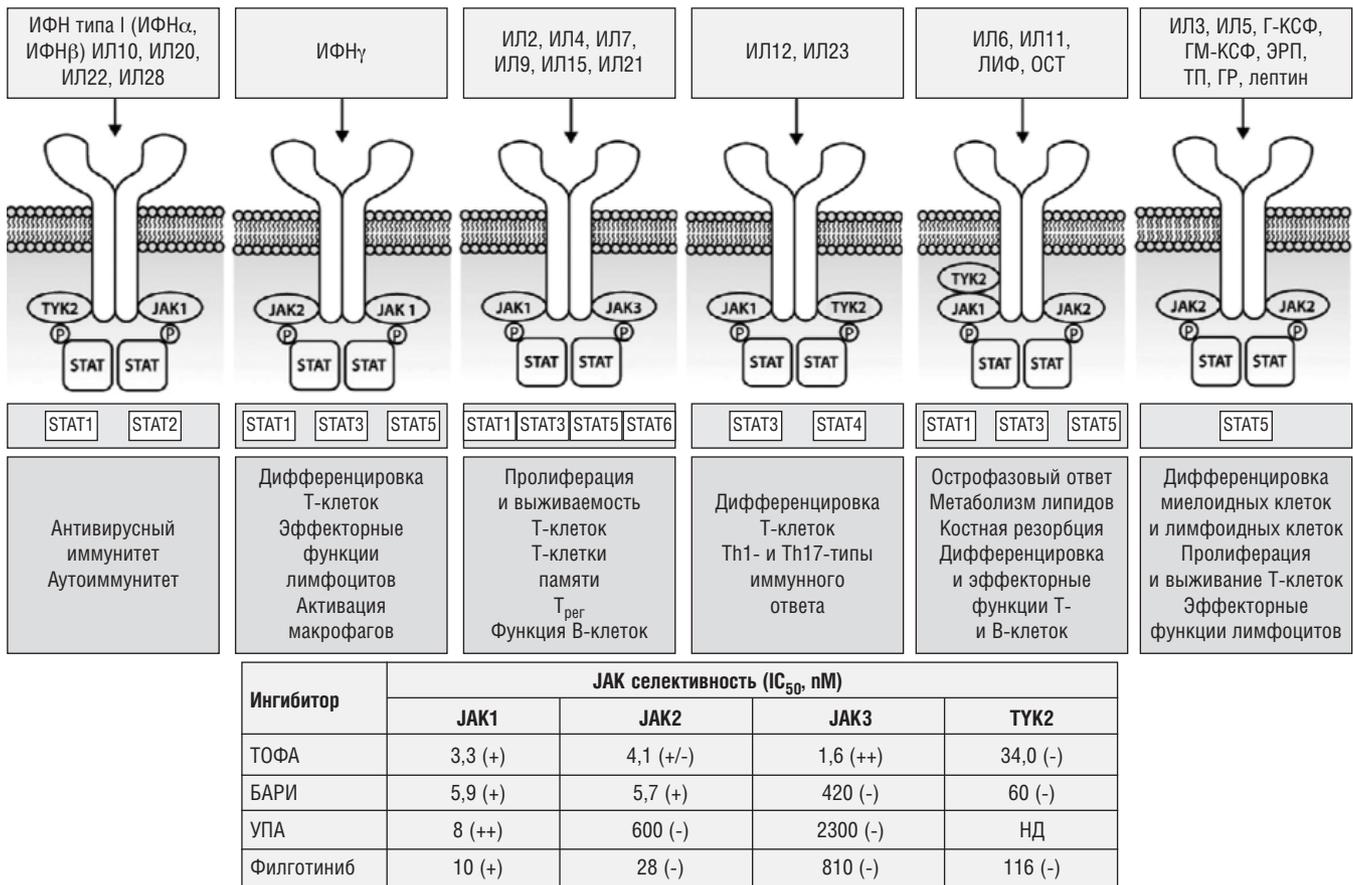


Рис. 1. Сигнальный путь JAK-STAT и селективность ингибиторов JAK. ЛИФ – лейкомицетический ингибиторный фактор, ОСТ – онкостатин, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ЭРП – эритропоэтин, ТП – тромбопоэтин, ГР – гормон роста, T_{рег} – T-регуляторные клетки, БАРИ – барицитиниб, УПА – упацитиниб

in vitro и, вероятно, генетического полиморфизма JAK, ассоциирующегося с риском развития различных ИВРЗ [29–31]. Например, *in vitro* не только ТОФА, но и селективный ингибитор JAK1 УПА являются наиболее мощными ингибиторами синтеза JAK1/JAK3 цитокинов (ИЛ15, ИЛ21), ТОФА, УПА и ингибитор JAK1/JAK2 БАРИ примерно в равной степени подавляют JAK1/JAK2 и JAK2/ТҮК2 цитокины – ИЛ3, ГМ-КСФ и Г-КСФ [29]. При этом ТОФА оказался самым мощным ингибитором Г-КСФ (JAK2/ТҮК2). Все ингибиторы JAK блокируют JAK1/JAK2-зависимые цитокины – ИЛ6, ИФН γ , JAK1/ТҮК2-сигнализацию – ИЛ10, ИФН α . При этом ТОФА более «сильно» ингибирует ИЛ6, ИФН γ и ИЛ10, чем УПА и БАРИ.

Фармакокинетический профиль ТОФА носит линейный характер, $T_{1/2}$ – около 3 ч. После перорального приема ТОФА быстро (в течение 24 ч) выводится из кровяного русла. Его метаболизм (70%) осуществляется печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19, без образования активных метаболитов, остаточный клиренс происходит в почках. Ингибиторы CYP3A4 (кетоназол) и CYP2C19 (флюконазол), а также тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин) увеличивают токсичность ТОФА. Нежелательных лекарственных взаимодействий и изменений фармакокинетических параметров ТОФА при сочетанном приеме с метотрексатом (МТ) в дозе 15–25 мг/нед не отмечено [32].

Ревматоидный артрит

РА – ИВРЗ, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [33]. Применение ТОФА при РА теоретически хорошо обосновано и связано с его способностью ингибировать эффекты широкого спектра цитокинов, связанных с сигнальным путем JAK-STAT, участвующих в иммунопатогенезе РА (табл. 1) [34–36].

Эффективность по данным РПКИ и долгосрочных расширенных исследований

В 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы II [37–40], 7 РПКИ фазы III (программа ORAL) [41–49] была продемонстрирована эффективность ТОФА в дозе 5 и 10 мг 2 раза в день при раннем и развернутом РА, в виде монотерапии [38, 47, 49] и в комбинированной терапии с БПВП, в первую очередь МТ [37, 38, 40–44, 48]. Детальная характеристика плана и результатов этих исследований представлена в серии обзоров [5, 6] и суммирована в табл. 2 и 3.

В исследовании ORAL-Start [49] более высокая эффективность монотерапии ТОФА (5 и 10 мг) по сравнению с монотерапией МТ была установлена по всем оцениваемым индексам, включая ACR20/50/70 ($p < 0,001$), DAS28-СРБ <3,2 (низкая активность; $p < 0,01$) и DAS28-СРБ <2,6 ($p < 0,05$ через 6 и 12 мес), а также замедлению прогрессирования деструкции суставов. Сходные данные получены в исследовании ORAL-Scan при анализе всех перечисленных выше индексов эффективности ($p < 0,001$), за исключением отсутствия статистически достоверных различий с группой контроля в отношении

достижения ремиссии (DAS28-СРБ <2,6; 7,2% против 1,6% соответственно) и отсутствия прогрессирования деструкции суставов [43]. В исследовании ORAL-Standart также отмечена более высокая эффективность ТОФА (5 и 10 мг) по критериям ACR20/50/70 и Европейской антиревматической лиги (EULAR; DAS28-СРБ <2,6; $p < 0,05$) [44]. В РПКИ ORAL-Sync [48] и ORAL-Step [45] выявлены достоверные преимущества ТОФА (5 и 10 мг) по сравнению с контролем в эффективности по DAS28-СРБ <3,2 ($p < 0,05$) и в ORAL-Solo (ACR20/50/70 и DAS28-СРБ <3,2; $p < 0,05$), но не по частоте достижения ремиссии (DAS28-СРБ <2,6) [46]. Клинически значимый эффект развивался очень быстро, уже на 1–6-й неделе от начала терапии ТОФА [39]. В целом эффективность ТОФА была несколько выше на фоне приема препарата в дозе 10 мг, чем 5 мг 2 раза в день [37, 39, 42, 44–46, 48]. Отмечена сходная эффективность комбинированной терапии ТОФА и МТ, по сравнению с комбинированной терапией МТ и МАТ к фактору некроза опухоли α (ФНО α) – АДА, в то время как монотерапия ТОФА была менее эффективна, чем комбинированная терапия этими препаратами [47]. Примечательно, что «переключение» с приема АДА на ТОФА не приводило к снижению эффективности терапии или нарастанию частоты НЛР [50].

В настоящее время наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии РА (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов и др.) особое внимание привлекают показатели, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO) [51, 52]. К ним относятся выраженность боли, усталость, качество сна, общее самочувствие, настроение и др., которые оказывают значительный негативный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [53–55], что, однако, не всегда совпадает с динамикой объективных клинических (суставные индексы) и лабораторных биомаркеров активности воспаления, а также с мнением врача о состоянии больного и эффективности терапии. В связи с этим представляют особый интерес материалы, касающиеся влияния терапии ТОФА на параметры PRO, в первую очередь на усталость, оцениваемое по динамике FACIT-F (Functional Fatigue Domain Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Domain) и SF-36 VT (36-item Short Form Vitality Domain) [56–62], обобщенные в обзоре Е.Н. Choy [63]. Установлено, что терапия ТОФА статистически достоверно превосходит ПЛ в отношении влияния на интенсивность усталости, «ментальный» компонент (Mental Component Summary score – MCS) индекса SF-36 (MCS ≤ 38), отражающего «тревогу» и «депрессию», по сравнению с терапией АДА и ПЛ [64].

Данные долгосрочных расширенных исследований (long-term extension study – LTE), являющихся продолжением РПКИ, материалы post hoc анализа результатов РПКИ фазы III подтверждают длительную эффективность и безопасность ТОФА как в комбинации с МТ (и другими БПВП), так и в виде монотерапии у пациентов с РА, которая сравнима с терапией ГИБП [65–69].

Суммарный анализ двух LTE, в которые вошли пациенты, участвующие в РПКИ фаз II–III, свидетельствует о том, что эффективность ТОФА (5 или 10 мг) сохраняется в среднем в течение 9,6 года терапии [65,

Таблица 1 Роль цитокинов в патогенезе РА [33, 36]

Цитокины	Клетки	Клеточные мишени и эффекты	Патогенетическое значение	Сигнальный путь	Эффективность терапии
ФНО α	Моноциты Макрофаги	Синовиальные фибробласты, лейкоциты: синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ Остеокласты: дифференцировка, активация Эндотелий: неоваскуляризация Лимфоциты: ингибция T _{reg}	Воспаление Резорбция кости Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения	TRAF2, NF- κ B	Ингибиторы ФНО α (мАТ, РБ): высокая эффективность, зарегистрированы для лечения РА
ИЛ6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки Синовиальные фибробласты	Синовиальные фибробласты: активация, пролиферация Остеокласты: дифференцировка Т-клетки: пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток В-клетки: выживаемость, синтез антител Гепатоциты: синтез острофазовых белков	Воспаление Резорбция кости Системные эффекты: атеросклероз, нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник	JAK1, JAK2 STAT1, STAT3	Ингибиторы ИЛ6 (мАТ): высокая эффективность, зарегистрированы для лечения РА
ИЛ1 β	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Лейкоциты: активация Синавальные фибробласты: активация Остеокласты: активация Т-клетки: дифференцировка Th17-клеток Эндотелий: вазодилатация Хондроциты: синтез матриксных металлопротеиназ	Воспаление Резорбция кости Системные эффекты: лихорадка, атеросклероз, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО α и ИЛ6	MyD88, IRAKs, TRAFs	Ингибиторы ИЛ1 (мАТ, РБ): умеренная эффективность (фаза II/III), не зарегистрированы для лечения РА (РБ)
ИЛ17 A/F	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные естественные киллерные клетки	Синовиальные фибробласты: пролиферация, синтез «провоспалительных» цитокинов Хондроциты: синтез металлопротеиназ Миелоидные клетки: хемотаксис Нейтрофилы: хемотаксис Эндотелий: неоваскуляризация	Воспаление Роль в патогенезе РА зависит от фазы заболевания и субтипа?	MAPK, C/EBP β , NF- κ B	Ингибиторы ИЛ17A (мАТ): умеренная эффективность (фаза II/III), не зарегистрированы для лечения РА
ИЛ23	Макрофаги Дендритные клетки	Th17-клетки: развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ21 и ИЛ22	Th17-иммунный ответ	TYK2, JAK2 STAT3, STAT4	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): не эффективны (II–III фазы), не зарегистрированы для лечения РА
ИЛ21	Th17-клетки, Th2-клетки, естественные киллерные клетки, Т-фолликулярные клетки	В-клетки: созревание Плазматические клетки: синтез антител	Участвует в гликозилировании «артритогенных» антител	JAK1, JAK3 STAT5, STAT3	Ингибиторы ИЛ21 (мАТ): нет данных (фаза II)
ИЛ12	Макрофаги Дендритные клетки	Th1-клетки	Клеточный иммунный ответ, пластичность Th17-клеток	JAK2, TYK2 STAT4	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): не эффективны (II–III фазы), не зарегистрированы для лечения РА
ГМ-КСФ	Моноциты Макрофаги Лимфоциты Стромальные клетки	Миелоидные клетки: дифференцировка, пролиферация Макрофаги: провоспалительный фенотип Дендритные клетки: активация	Воспаление Боль	JAK2	Ингибиторы ГМ-КСФ (мАТ): эффективны (фаза III)
ИФН α/β	Плазматоидные дендритные клетки	CD8+ клетки: цитотоксичность Естественные киллерные клетки: цитотоксичность Th1-клетки: поляризация В-клетки: дифференцировка, переключение изотипа IgG	Воспаление у серопозитивных по аутоантителам пациентов	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2, STAT3	Ингибиторы ИФН типа I (мАТ): эффективность не известна
ИЛ15	Моноциты Макрофаги	Т-клетки: активация, взаимодействие с макрофагами Естественные киллерные клетки: активация	Воспаление?	JAK1, JAK3 STAT5, STAT3	Нет данных
ИЛ8 (CXCL8)	Макрофаги Эндотелиальные клетки Остеокласты	Лейкоциты: хемотаксис Остеокласты: активация	Боль, эрозия кости при раннем РА	PI3K/Act, Ras	Ингибитор CXCR1/2 (репаксилин): нет данных

Примечание. РБ – рекомбинантные белки; TRAF2 – TNF receptor-associated factor 2; PI3K – phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt; C/EBP β – CCAAT/enhancer-binding protein beta; NF- κ B – nuclear factor kappa – light-chain-enhancer of activated B cells; MyD88 – Myeloid differentiation primary response gene 88; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IRAK1 – interleukin-1 receptor-associated kinase; CXCR – C-X-C chemokine receptor; CXCL – C-X-C chemokine ligand.

Таблица 2 Общая характеристика РПКИ (фаза III) ТОФА при РА

Параметры	ORAL Scan [42]	ORAL Synk [48]	ORAL Standard [44]	ORAL Step [45]	ORAL Solo [46]	ORAL Start [49]	ORAL Strategy [47]
Длительность, мес	24	12	12	6	6	24	12
Число пациентов	797	795	717	399	611	958	1146
Характеристика пациентов и критерии включения	Стабильная доза МТ, ГК и НПВП № эрозий в кистях и стопах	РА по критериям ACR (1991) Неадекватный эффект (или токсичность) МТ, ЭТЦ, ИНФ или АДА	Недостаточный эффект МТ (7,5–25 мг/нед)	ФНО-Р Неадекватный эффект ингибиторов ФНОα Прием МТ	Неадекватный эффект ≥1 БПВП или ГИБП	≥3 эрозий в кистях или стопах, или IgM РФ, или АЦЦП	РА по критериям ACR (1991) Неадекватный эффект (или токсичность) МТ
Фоновая терапия	МТ ГК НПВП	БПВП ГК	МТ ГК	МТ ГК ГХ	ГК ГХ	Нет	МТ НПВП ГК
Группы пациентов	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день) 4. АДА	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 2 мг + МТ 3. АДА + МТ
Первичные конечные точки	ACR20 Средний индекс Sharp-van der Heijde HAQ DAS28-COЭ <2,6	ACR20 HAQ DAS28-COЭ <2,6	ACR20 HAQ DAS28-COЭ DAS28-COЭ <2,6	ACR20 HAQ DAS28-COЭ	ACR20 HAQ DAS28-COЭ <2,6	ACR70 Средний индекс Sharp-van der Heijde	ACR20 ACR50 SDAI

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ГХ – гидроксихлорохин, ЭТЦ – этанерцепт, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, IgM РФ – IgM ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ПЛ – плацебо.

67–69]. По данным J.E. Pore и соавт. [69], среди 4967 пациентов, наблюдавшихся в рамках LITE-исследований, средняя продолжительность лечения составила 3,5 года, а средняя «выживаемость» (survival) терапии – 4,9 года. За этот период лечение ТОФА было прекращено у 50,7% пациентов, в том числе из-за НЛР – у 42,7%, из-за недостаточной эффективности (или потери эффекта) – у 7,1%. Риск прерывания лечения ассоциировался с коморбидными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия), отрицательными результатами определения РФ и АЦЦП и предшествующей резистентностью к ингибиторам ФНОα. Пациенты, достигшие ремиссии (или низкой активности) по индексу SDAI, смогли отменить МТ (11,6%) и ГК (22,2%) без обострения заболевания. Примечательно, что развитие обострения контролировалось при повторном назначении МТ и, в меньшей степени, ГК, что соответствует данным *post hoc* анализа РПКИ [70]. Кроме того, по данным другого *post hoc* анализа материалов 6 РПКИ фазы III, в которые было включено 3200 пациентов, получавших монотерапию ТОФА или ТОФА в комбинации с МТ, другие БПВП и/или ГК, не выявлено влияния сопутствующей терапии ГК на эффективность терапии ТОФА и прогрессирование деструкции суставов [71] и зависимости эффекта ТОФА от дозы МТ (<12,5 мг/нед, 12,5–17,5 мг/нед или >17,5 мг/нед) [72]. Эти данные представляют особый интерес для клинической практики, поскольку около трети пациентов не могут принимать МТ из-за развития НЛР или плохой переносимости [73, 74], а длительный прием ГК ассоциируется с развитием тяжелых НЛР и увеличением летальности [75, 76]. В связи с этим представляют интерес результаты РПКИ ORAL Shift [77–79] (фаза IIIb/IV), в которое было включено 694 пациента

с умеренно тяжелым / тяжелым РА, с неадекватным эффектом монотерапии МТ. Продолжительность исследования составила 48 нед, оно было разделено на две фазы. В течение первых 24 нед (фаза I) все пациенты получали ТОФА XR в дозе 11 мг в день (новая форма препарата с замедленным высвобождением) в комбинации с МТ. Ранее было показано, что ТОФА XR не уступает по эффективности и безопасности стандартному препарату ТОФА в дозе 5 мг [80–82]. В последующие 24 нед пациенты, достигшие низкой активности (n=530), были включены в РПКИ, в котором 264 пациентов получали монотерапию ТОФА XR, а 266 пациентов продолжили комбинированную терапию ТОФА и МТ. Первичными «конечными точками» были динамика индекса DAS28-COЭ и SDAI в течение 24–48 нед, а вторичными «конечными точками» – частота низкой активности заболевания и ремиссии, эффективность по ACR20/50/70, HAQ и SF-36. Установлено, что монотерапия ТОФА XR 11 мг/сут не уступает по эффективности комбинированной терапии ТОФА и МТ.

Важные результаты получены R.F. van Vollenhoven и соавт. [83], по данным которых (ретроспективный анализ исследований OPAL Start и ORAL Standard), пациенты, у которых не отмечалось значимой динамики индекса SDAI (≥6) или DAS28-COЭ (≥0) в течение первых 3 мес терапии ТОФА, имели низкие шансы достигнуть низкой активности заболевания через 6 мес. Сходные данные получены в отношении прогнозирования эффективности терапии метотрексатом (МТ) и ГИБП [84–88]. В другом исследовании было показано, что минимальное нарастание индекса эрозий RAMRIS (RA MRI Scoring system) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне лечения ТОФА в течение первых

Таблица 3 Эффективность ТОФА при РА, по данным РПКИ фазы III

Исследование	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	DAS28-CPB
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Резистентные к МТ или БПВП</i>							
ORAL Scan [42]	6	ТОФА 5 мг + МТ (n=321)	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***
		ТОФА 10 мг + МТ (n=316)	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***
		Пл + МТ (n=160)	25,3	8,4	1,3	1,6	3,1
ORAL Sync [48]	6	ТОФА 5 + БПВП (n=315)	52,1***	34***	13***	8,5***	–
		ТОФА 10 + БПВП (n=318)	56,6***	36***	16***	12,5***	–
		Пл + МТ (n=159)	30,8	12,5	3,1	2,6	–
<i>Резистентные к ингибиторам ФНОα</i>							
ORAL Step [45]	3	ТОФА 5 мг + МТ (n=133)	41,7***	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*
		ТОФА 10 мг + МТ (n=136)	48,1***	27,8***	10,5***	8,8*	20,8***
		Пл + МТ (n=122)	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0
<i>Монотерапия</i>							
ORAL Solo [46]	3	ТОФА 5 (n=243)	59,8***	31,1***	15,4***	5,6	12,5*
		ТОФА 10 (n=245)	65,7***	36,8***	20,3***	8,7	17,0***
		Пл (n=122)	26,7	12,5	5,8	4,4	5,3
<i>Сравнение с АДА</i>							
ORAL Standard [44]	6	ТОФА 5 мг + МТ (n=204)	51,5***	37,0*	20,0*	6,2*	
		ТОФА 10 мг + МТ (n=201)	56,6***	36*	22,0*	12,5***	
		АДА + МТ (n=204)	47,2***	29*	10*	6,7*	
		Пл + МТ (n=108)	28,3	12	2,5	1,1	
ORAL Strategy [47]	6	ТОФА 5 мг (n=384)	65	38	18	10	21
		ТОФА 5 мг + МТ (n=376)	73	46	25	12	27
		АДА + МТ (n=386)	71	44	21	12	27
	12	ТОФА 5 мг (n=384)	62	39	21	11	23
		ТОФА 5 мг + МТ (n=376)	70	48	29	15	27
		АДА + МТ (n=386)	68	46	16	17	33

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

1–3 мес (по сравнению с исходным), ассоциируются с менее выраженным рентгенологическим прогрессированием деструкции суставов через 12 мес [89]. Интересно, что динамика индексов RAMRIS синовита, остеоита, а также CDAI и DAS28-СОЭ в течение первых 1–3 мес не позволяли прогнозировать рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Эти данные имеют большое значение для оптимизации терапии РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat To Target) [90, 91].

Суммарный анализ 5 РПКИ фазы III позволил продемонстрировать более высокую эффективность (ACR20/50/70, ремиссия и низкая активность по DAS28-СОЭ, динамика SF-36) ТОФА (5 и 10 мг) у пациентов, серопозитивных по РФ/АЦЦП (или только АЦЦП), чем у РФ/АЦЦП-серонегативных пациентов (p<0,05) [92]. В рамках post hoc анализа материалов исследования ORAL Start было показано, что монотерапия ТОФА (5 мг) превосходит по эффективности монотерапию МТ как у пациентов с ранним РА (длительность <1 года), так и в более развернутой стадии заболевания (длительность >2 лет). При этом монотерапия ТОФА (5 мг) более эффективна при раннем, чем при развернутом РА, в то время как на фоне лечения более высокой дозой ТОФА (10 мг) различий в эффективности терапии не отмечено [93]. Post hoc анализ РПКИ Oral Strategy показал, что при раннем РА монотерапия ТОФА обладает сходной эффективностью (ACR50, ΔDAS28-СОЭ) с комбинированной терапией ТОФА и МТ, в то время как при развернутом РА комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия ТОФА (p<0,05). Интересно, что при раннем РА

комбинированная терапия ТОФА и МТ в целом не уступала по эффективности комбинированной терапии АДА и МТ [94]. Данные post hoc анализа 4 РПКИ (фаза II) и 5 РПКИ (фаза III) свидетельствуют о большей эффективности ТОФА у пациентов с наиболее высоким базальным уровнем СРБ, особенно у пациентов, резистентных к ГИБП [95].

Открытые исследования и регистры

РПКИ занимают центральное место в медицине, основанной на доказательствах [96–98], однако использование «жестких» критериев «включения» и «исключения» затрудняет генерализацию полученных данных на всю популяцию пациентов, наблюдаемых в клинической практике. Эта проблема получила название «брешь эффективности-результативности» (efficacy-effectiveness gap) [99], которая в определенной степени может быть преодолена материалами регистров пациентов, позволяющими составить более полное представление об истинном месте лекарственных препаратов [100–104], включая ТОФА [105], в реальной клинической практике.

По материалам Американской административной базы данных, в которую вошли 392 пациента, получавших терапию ТОФА, лечение этим препаратом чаще проводилось в виде монотерапии, чем ГИБП: АДА, ЭТЦ и абатацепт (АБЦ). При этом приверженность лечению и «выживаемость» терапии ТОФА и ГИБП были сходными [106, 107]. По материалам регистра CORRONA [108–110], среди пациентов (n=558), получавших ТОФА, у 61% имела место монотерапия, которая проводилась у 47; 58 и 63% пациентов в рамках «второй», «третьей» и «четвер-

той» линии терапии. Ингибиторы ФНО α (n=8041) назначались в виде монотерапии 31% пациентов (в рамках «второй», «третьей» и «четвертой» линии терапии – у 21; 36 и 42% пациентов соответственно). Эффективность (CDAI \leq 10) ингибиторов ФНО α была выше при проведении комбинированной терапии, чем монотерапии во «второй», но не в «третьей» и «четвертой» линиях. В то же время комбинированная терапия ТОФА и МТ не отличалась по эффективности от монотерапии во «второй» и «третьей» линиях терапии, а монотерапия ТОФА – от комбинированной терапии ингибиторами ФНО α в «третьей» и «четвертой» линиях терапии (33,6 и 37,5% соответственно). Пациенты, которым была инициирована терапия ТОФА, имели большую длительность заболевания и более высокую частоту назначения ГИБП в прошлом, чем пациенты, получавшие ГИБП.

По данным исследования, проведенного в Японии (n=113) [111], на фоне лечения ТОФА в комбинации с МТ клинический эффект (по CDAI50) отмечен у 57,5% пациентов и сохранялся в течение 6 мес. У пациентов, которые не «ответили» на лечение ТОФА (42,5%), чаще были развернутая стадия болезни (68,6% против 38,5%; p=0,002), прием ГИБП в анамнезе (85,4% против 55,4%, p=0,001). Среднее число неэффективных ГИБП у «не ответивших» было в 2 раза больше (2,2), чем у «ответивших» (1,1; p<0,001). Сопутствующая терапия МТ проводилась реже у «не ответивших» (60,4%), чем у «ответивших» (81,5%) на лечение ТОФА (p=0,019). В целом, предшествующее применение ГИБП было «сильным» фактором риска отсутствия эффекта на терапию ТОФА [отношение шансов (ОШ) 4,48; p=0,002]. Примечательно, что комбинированная терапия ТОФА и МТ реже назначалась пациентам, получавшим в прошлом ГИБП (59,7%), чем не получавшим лечение этими препаратами (66,2% против 100%; p=0,002). Через 6 мес на фоне лечения ТОФА пациенты, получавшие в прошлом ГИБП, имели более высокую активность болезни, чем не получавшие эти препараты (CDAI 11,4 против 4,8; p=0,001), реже достигали «ответа» по CDAI50 (46,8% против 80,6%; p=0,001), CDAI70 (31,2% против 69,4%; p<0,001), CDAI 85 (22,1% против 52,8%; p=0,002), ремиссии (11,7% против 41,1%; p=0,001), чаще прерывали лечение ТОФА из-за потери эффективности (20,8% против 2,8%; p=0,011). По данным другого исследования, проведенного в Японии [112], в которое вошли 70 пациентов с РА, 68,6% получали лечение ТОФА в комбинации с МТ, и большинство в прошлом имели опыт лечения ГИБП. Через 6 мес 82,9% продолжали получать ТОФА, 7 (10%) прекратили прием ТОФА из-за отсутствия эффекта, а 4 (5,7%) – из-за развития НЛР. Лечение ТОФА характеризовалось быстрой и существенно положительной динамикой всех индексов активности независимо от сопутствующего применения МТ. Через 6 мес 25% достигли состояния ремиссии. Примечательно, что лечение ТОФА было эффективным у пациентов, у которых в прошлом наблюдалась резистентность к МАТ к ИЛ6-рецепторам (тоцилизумабу – ТЦЗ), хотя в меньшей степени, чем в общей группе пациентов.

По данным швейцарского регистра (Swiss Clinical Quality Management registry) [113], в который было включено более 2 тыс. пациентов, получавших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения был выше на фоне приема ингибиторов

ФНО α , чем ТОФА [отношение рисков (Hazard ratio – HR) 1,27; p=0,03]. Неэффективность терапии ТОФА ассоциировалась с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО в анамнезе и увеличением индекса массы тела (ИМТ), который не отличался от такового на фоне приема ГИБП с другим механизмом действия (HR 1,03; p=0,76). В связи с этим представляют интерес данные германского наблюдательного исследования RABBIT (Rheumatoid Arthritis: Observation of biologic therapy), по данным которого только ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²), но не увеличение массы тела (ИМТ 25–30 кг/м²) ассоциируется со снижением эффективности ингибиторов JAK (ТОФА и БАРИ) [114].

Материалы применения ТОФА в Канаде [115] (программа поддержки пациентов – eXel support program; n=4276) свидетельствуют о том, что лечение ТОФА проводилось главным образом у пациентов с длительно текущим тяжелым РА (средняя продолжительность заболевания 13,4 года), которые в прошлом получали лечение несколькими ГИБП (в среднем три препарата) с недостаточным эффектом. В течение первого года лечения «выживаемость» терапии ТОФА составила 62,7%, а в течение второго года – 49,6%, что было несколько выше, чем в других исследованиях: 46,2% в течение 12 мес у пациентов, не получавших ранее ГИБП, и 42,6% – у пациентов, получавших ранее один ГИБП. Эффективность терапии была ниже у пациентов с резистентностью к одному и более ГИБП (p<0,001). По данным другого канадского регистра (RHUMADATA), отмечена сходная выживаемость терапии ТОФА независимо от сочетанного приема МТ [116]. В целом в течение 2 лет лечение ТОФА прекратили треть пациентов. Это ниже, чем по данным американского исследования, в котором среди 862 пациентов 44 и 57% прекратили лечение в течение 12 и 24 мес соответственно [117]. Среди 1226 (33,3%) из 3678 пациентам, которым лечение ТОФА было прекращено, у 35,7% пациентов это было связано с отсутствием эффекта, а у 26,9% пациентов – с развитием НЛР. У пациентов, не получавших ранее ГИБП, средняя продолжительность терапии составила более 730 дней, один ГИБП – 613 дней, два ГИБП – 667 дней, три и более ГИБП – 592 дня. Материалы регистра ORBI (Ontario Best Practice Research Initiative), в который был включен 131 пациент с РА (74% в прошлом получали ГИБП), 70 (53,4%) пациентов получали монотерапию ТОФА, а 61 пациент (46,6%) – комбинированную терапию ТОФА и МТ [118]. В целом по группе прекратили прием ТОФА 44 пациента (33,6%), средняя продолжительность лечения составила 31,3 мес. Общая «выживаемость» терапии ТОФА через 6, 12 и 24 мес составила 80,5; 63,1 и 53,5% соответственно. При этом 34% пациентов прекратили лечение ТОФА из-за отсутствия (или потери) эффекта, 50% – из-за развития НЛР и 16% – по другим причинам. Прерывание лечения по «любимым» причинам было недостоверно ниже в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ТОФА и МТ, чем монотерапию ТОФА, и не зависело от предшествующего применения ГИБП.

R.V. Mueller и соавт. [119] проводили лечение ТОФА у 144 пациентов (St. Gallen and Aarau Cohort), среди которых 84,9% получали в прошлом по крайней мере один ГИБП. На фоне лечения 62,9 и 50% пациентов достигли низкой активности или ремиссии в течение 319 и 645 дней

соответственно. В целом эффективность терапии была существенно выше у пациентов, не получавших ранее ГИБП. Так, низкая активность была достигнута у 100% пациентов, не получавших ГИБП, через 92 дня, а у 57% пациентов, получавших ГИБП, — через 434 дня ($p \leq 0,001$), а ремиссия — у 86,7% пациентов в среднем через 132 дня и у 44,1% пациентов через 434 дня ($p \leq 0,001$).

Представляют интерес результаты анализа большой когорты пациентов с РА ($n=21832$, US administrative data-based, 2012–2014), из которых 0,8% получали ТОФА, 24,7% — другие БПВП, 61,2% — ингибиторы ФНО α и 13,3% — ГИБП с другим механизмом действия [120]. В целом эффективность терапии отмечена у 15,4% пациентов, получавших ТОФА, у 11,1% пациентов — стандартные БПВП, у 18,6% пациентов — ингибиторы ФНО α и 19,8% — ГИБП с другим механизмом действия. Таким образом, ТОФА не уступает по эффективности ГИБП независимо от механизма их действия.

В израильский регистр пациентов с РА было включено 864 пациента, из которых 111 получали ТОФА, 242 — ЭТЦ, 99 — голимумаб (ГЛМ), 297 — ТЦЗ и 115 — АБЦ [121]. Обычно (64%) ТОФА назначали в качестве «третьей» или «четвертой» линии терапии. «Выживаемость» терапии ТОФА ($HR=1,91$) была ниже, чем ТЦЗ, во всех линиях терапии и сходной с другими ГИБП — ЭТЦ ($HR=1,65$), АБЦ ($HR=1,89$), ГЛМ ($HR=1,56$). Средняя длительность применения ТОФА (15,8 мес) не отличалась от таковой у ЭТЦ (26,4 мес), АБЦ (20,3 мес), ГЛМ (15,1 мес) в «первой» и «второй» линиях терапии ($p > 0,05$ во всех случаях). Отмечена связь между снижением «выживаемости» терапии ТОФА и его применением в более «продвинутых» линиях терапии, по сравнению с «ранним» назначением ($p < 0,05$). Возраст пациентов, длительность заболевания, ИМТ, курение и прием МТ не влияли на «выживаемость» терапии ТОФА.

В австралийский регистр (OPAL-QUIMI — Optimising Patients outcome in Australian rheumatology-Quality Use of Medicine Initiative) [122] вошли 1950 пациентов, из которых у 1300 была инициирована терапия ГИБП, а у 650 — ТОФА. Через 3 мес развитие ремиссии ($DAS28-CO2 < 2,6$) наблюдалось в группе ГИБП у 49,1% пациентов и в группе ТОФА у 49,7% пациентов, а через 18 мес — у 52,4 и 57,8% пациентов соответственно. Через 18 мес ремиссия по $SDAI/SDAI$ имела место у 29,2/29,0% и 30,9/30,5% пациентов соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах была сходной — 33,8 и 34,2 мес. Примечательно, что монотерапия ТОФА проводилась чаще (43,4%), чем монотерапия ГИБП (33,4%).

При анализе административной базы данных (US-based IBM MarketScan), в которую вошли 790 пациентов, были получены результаты, свидетельствующие о более высокой «выживаемости» терапии ($p=0,02$) при «переключении» с АДА на ТОФА ($n=287$), чем при «переключении» с АДА на ЭТЦ ($n=79$) [123]. В то же время достоверных различий по «выживаемости» терапии у пациентов, «переключенных» с ЭТЦ на ТОФА ($n=262$) и с ЭТЦ на АДА ($n=112$), не отмечено.

Особый интерес представляют исследования, касающиеся оптимизации терапии РА после достижения ремиссии, а именно — снижения дозы препаратов или отмены терапии [124, 125]. В одном наблюдательном исследо-

вании было показано, что у 37% (20 из 54) пациентов после отмены ТОФА не наблюдалось обострения заболевания [126], а по данным другого исследования, обострение заболевания после отмены ТОФА имело место у 85% (17 из 20) пациентов [127]. Представляют интерес материалы проспективного исследования, в которое вошли 100 пациентов с высокой/умеренной активностью РА, получавшие лечение ТОФА (5 мг 2 раза в день) [128]. В течение 1 года 68 пациентов достигли низкой активности, в течение следующего года наблюдения вероятность сохранения ремиссии после прекращения лечения ТОФА составила 32%, в том числе у 66% пациентов, снизивших дозу ТОФА, и у 94% продолжавших прием ТОФА в стандартной дозе. Важно, что повторное назначение ТОФА привело к быстрому развитию ремиссии у 93% пациентов, у которых была отмена терапии ТОФА, и у 100% пациентов, у которых развитие обострения имело место при снижении дозы ТОФА. Примечательно, что, по данным наблюдательного исследования, временная отмена ТОФА не приводила к снижению эффективности последующей терапии ТОФА [129]. Сходные данные получены в исследовании, в котором показано, что низкая активность (или ремиссия) сохраняется на фоне снижения дозы другого ингибитора JAK — БАРИ — у 67% пациентов в течение 48 нед [130].

Нежелательные лекарственные реакции и переносимость

Поскольку в основе механизмов действия ТОФА, в широком смысле слова, лежит «иммуносупрессия», связанная с подавлением синтеза цитокинов и активации клеток иммунной системы, участвующих не только в развитии воспаления, но и в защите от инфекций, инфекционные осложнения являются наиболее частыми НЛР на фоне лечения этим препаратом. К ним относятся назофарингит [37–39, 45, 47, 48, 65], инфекция верхних дыхательных путей [37–39, 46, 47, 65], мочевиная инфекция [37–39, 45, 47], бронхит [37, 45]. К другим частым НЛР относятся поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [37, 38, 42, 49], включая диарею [37, 45, 46], тошноту [37–39, 47], неврологические симптомы [38], в том числе головные боли [37, 38, 40, 45, 46], головокружение [37], ухудшение лабораторных показателей [37, 38, 42, 46, 47]. Хотя подавляющее большинство НЛР независимо от дозы ТОФА были легкими или умеренно тяжелыми, описано развитие тяжелых оппортунистических инфекций (герпетическая и цитомегаловирусные инфекции, туберкулез) [43, 46, 48, 49], злокачественных новообразований [37, 47, 49], кардиоваскулярных осложнений [37, 46], перфорации ЖКТ [37]. В то же время следует подчеркнуть, что у пациентов с РА независимо от лечения наблюдается двукратное увеличение риска госпитализаций, связанных с инфекциями, и тяжелых инфекционных осложнений, в том числе герпеса и туберкулеза, по сравнению с популяцией [131].

Оценка истинной частоты НЛР и переносимости лечения ТОФА основывается на данных суммарного анализа РПКИ фазы III [132] и нескольких LTE-исследований [65, 67, 68], в которые вошли 6194 пациента, получавший ТОФА (дозы 5 и 10 мг 2 раза в день) в виде монотерапии или комбинированной терапии с МТ и другими БПВП, в среднем 3,13 года. В целом, лечение ТОФА характеризовалось хорошей переносимостью, сходной с тако-

вой на фоне лечения ГИБП [133, 134]. Частота НЛР составила 136,9 пациента/100 пациентов-годы (ПГ), отмечены в связи с НЛР – 7,5 пациента/100 ПГ, а тяжелых НР – 9,4 пациента/100 ПГ [67]. Частота инфекционных осложнений составила 43,8 пациента/100 ПГ, в том числе 48,9 пациента/100 ПГ на фоне монотерапии ТОФА и 41,0 пациента/100 ПГ на фоне комбинированной терапии, частота тяжелых инфекций – 2,4 пациента/100 ПГ. Наиболее частыми тяжелыми инфекционными осложнениями были пневмония, герпетическая инфекция, целлюлит, гастроэнтерит и дивертикулит, факторами риска которых были прием ГК, высокий исходный индекс НАQ, лимфопения (<500 клеток/мм³), пожилой возраст, применение ТОФА во «второй» и «третьей» линиях терапии, а также принадлежность к азиатской популяции [67]. Частота герпетической инфекции составила 3,9 пациента/100 ПГ, активного туберкулеза – 0,2 пациента/100 ПГ. Особенно высокая частота герпетической инфекции отмечена в азиатской популяции и у пациентов с длительно текущим РА, которые получали лечение двумя и более ГИБП и ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут.

В целом, частота герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА примерно в 2 раза выше, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО α , АБЦ и РТМ [133].

Кардиоваскулярные осложнения на фоне лечения ТОФА развиваются редко [135–137]. Частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Cardiovascular Events – MAGE) составляет 0,2–0,7/100 ПГ. Нередко наблюдается увеличение концентрации липидов, которые, однако, не обладают «атерогенной» активностью [138], и их уровень хорошо контролируется статинами [139]. Более того, имеются данные о положительной динамике атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина комплекса интима–медиа) на фоне лечения ТОФА, коррелирующее со снижением воспалительной активности РА [140] и улучшением антиоксидантных (параоксоназа) свойств липопротеидов высокой плотности в крови пациентов [141].

Клинически значимое снижение концентрации гемоглобина (≤ 7 г/л) наблюдается редко (менее чем у 2% пациентов) [142]. Нейтропения (<1000 клеток/мм³) и лимфопения (<500 клеток/мм³) регистрируются только у 1,3% пациентов и 0,08% пациентов соответственно. Развитие абсолютной лимфопении (<750 клеток/мм³) ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений.

Частота злокачественных новообразований, таких как рак легкого (0,2 пациента/100 ПГ), рак молочной железы (0,2 пациента/100 ПГ), лимфомы (0,1 пациента/100 ПГ) [143], меланомы (0,6 пациента/100 ПГ), соответствует популяционной частоте злокачественных образований при РА.

Перфорация ЖКТ составляет 0,11 пациента/100 ПГ и ассоциируется с приемом НПВП и ГК или дивертикулитом, что соответствует факторам риска развития этих осложнений в общей популяции пациентов с РА [144].

Увеличение концентрации печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ – и аланинаминотрансфераза – АЛТ), >3 границ нормы наблюдается у 5,7 и 3,3% пациентов соответственно [6].

Следует особо подчеркнуть, что частота тяжелых НЛР, отмен терапии вследствие НЛР, тяжелых инфекционных осложнений и герпетической инфекции была выше

у пациентов, получавших ТОФА в сочетании с ГК [132, 145–147]. Примечательно, что сопутствующая терапия МТ не увеличивала риск развития герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА [147].

Данные крупного наблюдательного исследования свидетельствуют о сходной частоте венозных тромбозов у пациентов, получавших ТОФА и ингибиторы ФНО α ($<1/100$ ПГ) [148]. В то же время имеются данные об увеличении частоты этого осложнения на фоне лечения другим ингибитором JAK – БАРИ [149]. Следует подчеркнуть, что развитие РА ассоциируется с более чем с двукратным увеличением риска венозных тромбозов [150]. Тем не менее наличие риска венозных тромбозов следует рассматривать как относительное противопоказание для назначения ингибиторов JAK в высоких дозах, в том числе ТОФА (10 мг 2 раза в день).

ТОФА (как и другие ингибиторы JAK) может проходить через плаценту, поэтому применение этого препарата у женщин должно проводиться на фоне эффективной контрацепции. Хотя предварительные данные указывают на отсутствие нарастания риска патологии плода [151], применение ТОФА на фоне беременности противопоказано.

Данные метаанализов

Эффективность и приемлемая безопасность ТОФА, сравнимая с ГИБП, подтверждена в серии метаанализов [152–162]. В нескольких метаанализах Cochrane оценивались эффективность (ACR50, динамика НАQ, частота ремиссии, рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов) и безопасность комбинированной терапии ГИБП и ТОФА и монотерапии этими препаратами у пациентов с недостаточным эффектом МТ или других БПВП и ГИБП. Установлено, что у пациентов с недостаточным эффектом терапии МТ или другими БПВП (79 РКИ; $n=32874$) клиническая эффективность и отрицательная динамика рентгенологического прогрессирования деструкции суставов комбинированной терапии ГИБП или ТОФА были достоверно лучше, чем в контроле [155]. Сходные данные получены при анализе монотерапии ГИБП и ТОФА (41 РПКИ; $n=14\,049$) [156] у пациентов, не леченных МТ (19 РКИ; $n=6485$) [157], и у пациентов, резистентных к ГИБП [158], однако преимущества ГИБП и ТОФА по сравнению с контролем в отношении влияния на прогрессирование деструкции суставов не выявлены. При сравнительном анализе 45 РКИ, в которые вошли пациенты, получавшие монотерапию ТОФА, или комбинированную терапию ТОФА и МТ (или БПВП), или ГИБП, достоверных различий в сравниваемых терапевтических группах отмечено не было [159]. Во всех метаанализах не отмечено достоверных различий по частоте НЛР в группах, получавших ТОФА, ГИБП, и в группах контроля. При сравнении ТОФА и других ингибиторов JAK существенных различий, касающихся эффективности терапии (табл. 4), не выявлено [163–175].

Рекомендации

Результаты РКИ фазы II–III послужили основанием для регистрации ТОФА для лечения умеренно тяжело го или тяжело го РА при недостаточной эффективности (или непереносимости) МТ [176]. Рекомендуемая доза ТОФА составляет 5 мг 2 раза в день (или 11 мг 1 раз в день

Таблица 4 Эффективность ТОФА, БАРИ и УПА по данным РПКИ фазы II–III

Исследование	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	DAS28-CPB
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Резистентные к МТ или БПВП</i>							
ТОФА							
ORAL Scan [42]	6	ТОФА 5 мг	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***
Стабильная доза МТ		ТОФА 10 мг	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***
(n=797)		ПЛ	25,3	8,4	1,3	1,6	3,1
ORAL Sync [48]	6	ТОФА 5 мг	52,1***	34***	13***	8,5***	
Стабильная доза БПВП		ТОФА 10 мг	56,6***	36***	16***	12,5***	
(n=792)		ПЛ	30,8	12,5	3,1	2,6	
БАРИ							
RA-BUILD [166]	3	БАРИ 2 мг	66***	34***	18***	26***	36***
Стабильная доза БПВП		БАРИ 4 мг	62***	33***	18***	26***	39***
(n=684)		ПЛ	39	13	3	9	17
УПА							
BALANCE II [170]		УПА 3 мг	62	38*	22*	36*	48**
Стабильная доза МТ		УПА 6 мг	68*	46**	28**	36*	52***
(n=300)		УПА 12 мг	80***	50***	16	34*	46**
		УПА 18 мг	64	40*	26**	40**	46**
		УПА 24 мг	76**	39*	22*	22	41*
		ПЛ	46	18	6	14	20
SELECT-NEXT [171]	3	УПА 15 мг	64***	38***	21***	31***	48***
Стабильная доза БПВП		УПА 30 мг	66***	43***	27***	28***	48***
(n=661)		ПЛ					
<i>Резистентные к ингибиторам ФНОα</i>							
ТОФА							
ORAL Step [45]	3	ТОФА 5 мг	41,7***	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*
Стабильная доза МТ		ТОФА 10 мг	48,1***	27,8***	10,5***	8,8*	20,8***
(n=399)		ПЛ	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0
БАРИ							
RA-BEACON [167]	3	БАРИ 2 мг	49***	20**	13***	11*	24*
Стабильная доза МТ		БАРИ 4 мг	55***	28***	11**	16***	31***
(n=527)		ПЛ	27	8	2	4	9
	6	БАРИ 2 мг	45***	23*	13***	11***	20*
		БАРИ 4 мг	46***	29***	17***	22***	33***
		ПЛ	27	8	2	4	9
УПА							
BALANCE I [172]	3	УПА 3 мг	53*	24	13	24	33
Стабильная доза МТ		УПА 6 мг	58**	36*	26**	26	36
(n=276)		УПА 12 мг	71***	42**	22**	33*	49**
		УПА 18 мг	67***	38**	22**	27	42
		ПЛ	34	16	4	13	25
SELECT-BEYOND [173]	3	УПА 15 мг	65***	34***	12	–	43***
Стабильная доза МТ		УПА 30 мг	56***	36***	23***	–	42***
(n=499)		ПЛ	28	12	11	–	14
<i>Монотерапия</i>							
ТОФА							
ORAL Solo [46]	3	ТОФА 5 (n=243)	59,8***	31,1***	15,4***	5,6	12,5*
		ТОФА 10 (n=245)	65,7***	36,8***	20,3***	8,7	17,0***
		ПЛ (n=122)	26,7	12,5	5,8	4,4	5,3
БАРИ							
RA-BEGIN [168]	6	БАРИ 4 мг	77**	60**	42***	40***	57***
(n=588)		БАРИ 4 мг + МТ	78***	63***	40***	49***	63***
		МТ	62	43	21	24	38
	12	БАРИ 4 мг	73*	57*	42*	44***	57***
		БАРИ 4 мг + МТ	73*	62*	46*	49***	63***
	МТ						
УПА							
SELECT-EARLY [174]	3	УПА 15 мг	74***	52***	33***	36***	53***
(n=945)		УПА 30 мг	77***	56***	37***	41***	55***
		МТ	54	28	14	13	28
	12	УПА 15 мг	74***	63***	51***	49***	60***
		УПА 30 мг	75***	68***	53***	53***	66***
		МТ	57	43	29	29	39

Продолжение табл. 4

Исследование	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	DAS28-CPB
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Сравнение с АДА</i>							
ТОФА							
ORAL Standard [44] Стабильная доза МТ (n=717)	6	ТОФА 5 мг	51,5***	37,0*	20,0*	6,2*	
		ТОФА 10 мг	56,6***	36*	22,0*	12,5***	
		АДА 40 мг	47,2***	29*	10*	6,7*	
		ПЛ	28,3	12	2,5	1,1	
ORAL Strategy [47] (n=1146)	6	ТОФА 5 мг	65	38	18	10	21
		ТОФА 5 мг + МТ	73	46	25	12	27
		АДА 40 мг + МТ	71	44	21	12	27
	12	ТОФА 5 мг	62	39	21	11	23
		ТОФА 5 мг + МТ	70	48	29	15	27
		АДА 40 мг + МТ	68	46	16	17	33
БАРИ							
RA-BEAM [169] Стабильная доза МТ (n=1307)	3	БАРИ 4 мг	70***	45***	19***	24***	44***
		АДА 40 мг	61***	35***	13***	19***	35***
		ПЛ	40	17	5	4	14
	6	БАРИ 4 мг	74***	51***	30***	34***	52***
		АДА 40 мг	66***	45***	22***	32***	48***
		ПЛ	37	19	8	8	19
УПА							
SELECT-COMPARE [175] Стабильная доза МТ (n=1629)	3	УПА 15 мг	71***	45***	25***	29***	40***
		АДА 40 МГ	63	29	14	18	29
		ПЛ	36	15	5	6	14
	6	УПА 25 мг	67***	54***	35***	41***	55***
		АДА 40 мг	57	42	23	27	38
		ПЛ	36	21	10	9	18

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,001; **** – p<0,0001.

для формы препарата с пролонгированным действием). Если в течение первых 3 мес терапии ТОФА достигнут умеренный эффект (снижение индекса DAS28 >1,2 балла от исходного по критериям EULAR), лечение следует продолжить в течение следующих 3 мес и при отсутствии эффекта отменить. При оценке эффективности ТОФА следует иметь в виду, что частота достижения ремиссии существенно выше при использовании индекса DAS28-CPB, чем других индексов, применяемых для мониторинга активности заболевания в процессе фармакотерапии [177].

До начала терапии все пациенты должны быть скринированы на наличие латентной туберкулезной инфекции. Противопоказаниями для назначения ТОФА (или прерывания лечения) являются снижение гемоглобина <80 г/л, абсолютного числа лимфоцитов

<0,5 • 10⁹/л, или нейтрофилов <1,0 • 10⁹/л, тяжелая печеночная недостаточность (Child-Pugh класс C). Умеренная печеночная недостаточность (Child-Pugh класс A) не является противопоказанием для назначения ТОФА. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) корректировки дозы ТОФА не требуется, в то время как у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза ТОФА не должна превышать 5 мг в день. Пожилой возраст пациентов (старше 65 лет) не приводит к увеличению риска НЛР, хотя данные, касающиеся пациентов старше 75 лет, немногочисленны. Ожирение (ИМТ >30 мг/м²), но не избыточная масса тела (ИМТ 25–30 мг/м²), ассоциируется со снижением эффективности ТОФА [178], но в меньшей степени, чем ингибиторов ФНОα [179]. Поскольку на фоне лечения ТОФА (в первую очередь высокой дозы

Таблица 5 Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [180]

Препарат	Печеночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Нейтрофилы и тромбоциты	Липиды	Креатинин
МТ	В начале: каждые 2–4 нед Через 1–3 мес: каждые 1–3 мес Через 6–12 мес: каждые 3 мес или в зависимости от клинических показаний	В начале: каждые 2–4 нед Через 1–3 мес: каждые 1–3 мес Через 6–12 мес: каждые 3 мес или в зависимости от клинических показаний	Не требуется	В начале: каждые 2–4 нед в первые 3 мес, каждые 8–12 нед через 6–12 мес, затем каждые 12 нед
ТОФА	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4–8 нед, через 1–2 мес, каждые 3 мес Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	В начале: каждые 4–8 нед, через 1–2 мес, каждые 6 мес	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ

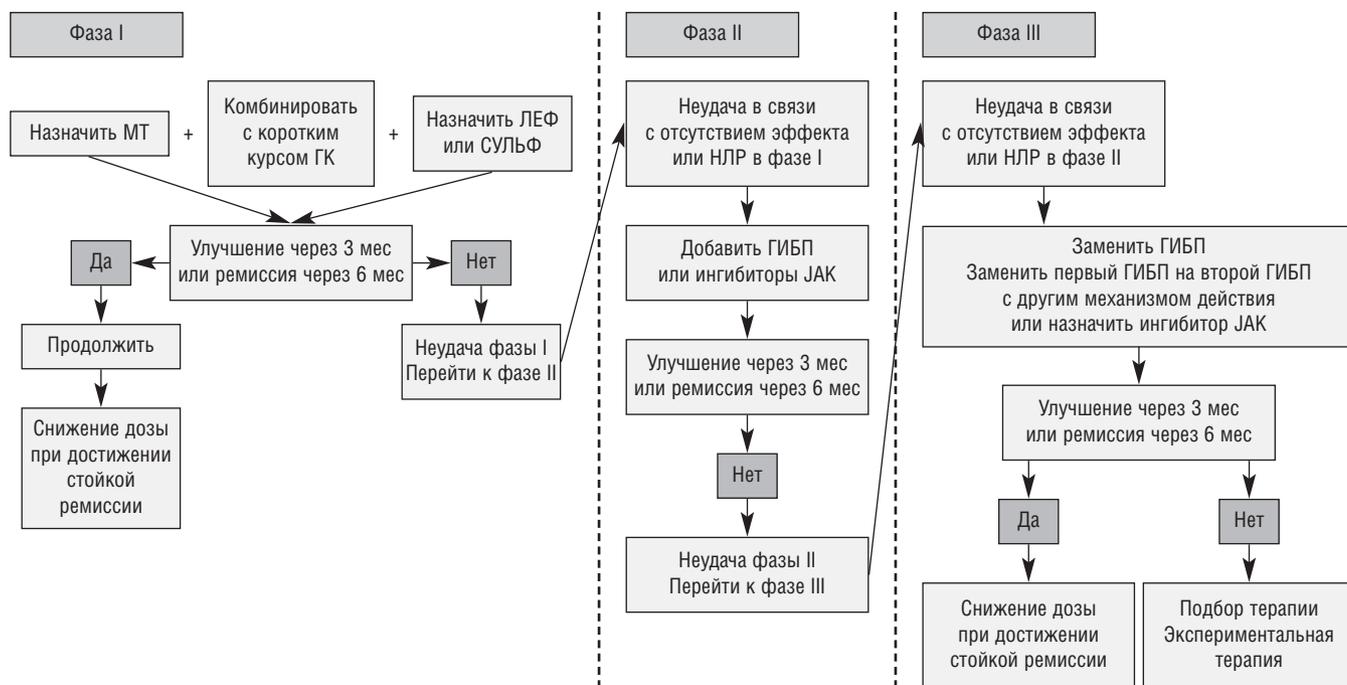


Рис. 2. Алгоритм терапии РА. ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин

10 мг 2 раза в день) нельзя исключить увеличение риска тромбоза глубоких вен голени и сосудов легких, согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМА), препарат следует с особой осторожностью назначать пациентам, имеющим риск нарушения свертывания крови (тромбозы в анамнезе, злокачественные новообразования, пожилой возраст, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, длительная иммобилизация, курение, артериальная гипертензия, ожирение). Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов, получающих терапию ТОФА, суммированы в табл. 5 [180].

Вакцинацию живыми вакцинами рекомендуется проводить не менее чем за 2–4 нед до назначения препарата. Имеются данные об эффективности живой вакцины против герпеса [181] у пациентов с РА, которым в последующем назначался ТОФА. Поскольку ТОФА ослабляет эффекты вакцинации (особенно пневмококковой) [182], ее предпочтительнее проводить до назначения терапии. Поскольку ТОФА имеет короткий период полужизни, отменять препарат можно за 7 дней до планируемого хирургического вмешательства [183], что значительно меньше, чем при лечении ГИБП. В отличие от ингибиторов ФНО α , тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класс III/IV) не является противопоказанием для лечения ТОФА.

В рамках международных рекомендаций ТОФА рассматривался как препарат «третьей» линии, при неэффективности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия [17]. В настоящее время ТОФА (как и другие ингибиторы JAK) начинают занимать все более прочное место в лечении РА, в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» и, наряду с ГИБП, рассматриваются как препараты «второй» линии при недостаточной эффективности БПВП, у пациентов, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [16] (рис. 2).

При выборе ТОФА в качестве препарата «второго» или «третьего» ряда при РА следует иметь в виду удобный пероральный прием (в отличие от ГИБП, которые применяются в виде парентеральных инъекций), быстрое развитие анальгетического эффекта, высокую эффективность монотерапии, что имеет особое значение для лечения пациентов, имеющих противопоказания (или непереносимость) для применения МТ [73, 74]. Следует подчеркнуть, что МТ также обладает способностью ингибировать JAK [184], т. е. проявляет «частично перекрещивающийся» механизм действия с ингибиторами JAK, что предоставляет теоретические обоснования эффективности монотерапии этими препаратами. Следует обратить внимание на низкую частоту инфекционных осложнений (в том числе реактивацию туберкулезной инфекции), за исключением герпеса, и особенно на эффективность ТОФА у пациентов с РА, резистентных к ГИБП. Важное значение в отношении выбора ТОФА могут иметь данные о его эффективности у пациентов с широким спектром аутоиммунных и аллергических заболеваний [4, 13, 14], риск развития некоторых из которых существенно выше при РА, по сравнению с популяционным [185, 186]. Не вызывает сомнения, что ТОФА займет достойное место в арсенале фармакотерапии РА, а его применение при лечении этого заболевания будет неуклонно возрастать.

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. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
3. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
4. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
5. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
6. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
7. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018
8. Ly K, Beck KM, Smith MP, et al. Tofacitinib in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:97-107. doi: 10.2147/PTT.S161453
9. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019 May 16;12:1756284819848631. doi: 10.1177/1756284819848631
10. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2019;91(2):101-8 [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. Place of tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(2):101-8 (In Russ.).] doi: 10.26442/004036602019;2
11. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019 Oct 9;10:2342. doi: 10.3389/fimmu.2019.02342
12. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep 11:102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.10
13. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333
14. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Seve P, Jamilloux Y. Inhibition of JAK/STAT signaling in rheumatologic disorders: The expanding spectrum. *Joint Bone Spine.* 2019 Sep 12. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.09.005
15. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
16. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
17. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
18. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 Mar;86(2):135-50. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.10.002
19. Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:685-713. doi: 10.1111/1756-185X.12754
20. Cardiel MH, Diaz-Borjon A, Vazquez del Mercado Espinosa M, et al. Mexican College of Rheumatology Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin.* 2014;10:227-40. doi: 10.1016/j.reuma.2013.10.006
21. Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomedes APM, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2018 May 24;58(1):2. doi: 10.1186/s42358-018-0005-0
22. Ataman S, Sunar I, Yilmaz G, et al. Turkish League Against Rheumatism (TLAR) Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis: 2018 Update Under Guidance of Current Recommendations. *Arch Rheumatol.* 2018 Jul 9;33(3):251-71. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6911
23. Ho CTK, Mok CC, Cheung TT, et al. Hong Kong Society of Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2019 Sep 4. doi: 10.1007/s10067-019-04761-5
24. Alhajeri H, Abutiban F, Al-Adsani W, et al. Kuwait association of rheumatology 2018 treatment recommendations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2019 Sep;39(9):1483-97. doi: 10.1007/s00296-019-04372-y
25. Cardiel MH, Carrillo S, Perez M, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Rheumatol Clin.* 2019 May 15. doi: 10.1016/j.reuma.2019.04.002
26. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.).]
27. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789
28. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18(4):374-84. doi: 10.1038/ni.3691
29. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
30. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):953-62. doi: 10.1093/rheumatology/key339. Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):1122.
31. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537

32. Cohen S, Zwillich SH, Chow L, et al. Co-administration of JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:143-51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x
33. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018
34. Ghoreshi K, Jesson M, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immunity responses by tofacitinib. *J Immunol*. 2011;186:4234-43. doi: 10.4049/jimmunol.1003668
35. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318-28.
36. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
37. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):617-29. doi: 10.1002/art.33383
38. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567
39. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background MTX in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419
40. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with MTX in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1150-8. doi: 10.1002/acr.20494
41. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, Phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25:514-21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875
42. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving MTX twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816
43. Van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, et al. ORAL Scan Investigators. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):878-91. doi: 10.1002/art.40803
44. Van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072
45. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman CH, Wollenhaupt J. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with MTX in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase III trial. *Lancet*. 2013;381:451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X
46. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
47. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al; ORAL Strategy Investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with MTX, and adalimumab with MTX in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase IIb/IV, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-68. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
48. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006
49. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus MTX in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476
50. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Wilkinson B, et al. Switching from adalimumab to tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:145. doi: 10.1186/s13075-016-1049-3
51. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as endpoints in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
52. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):935-47. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
53. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S32-40.
54. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
55. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
56. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1031-41. doi: 10.1093/rheumatology/kev442
57. Strand V, Kremer JM, Gruben D, et al. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:592-8. doi: 10.1002/acr.23004
58. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:475-83. doi: 10.1002/acr.22453
59. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2:e000308. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000308
60. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:307. doi: 10.1186/s13075-015-0825-9
61. Strand V, Mysler E, Moots RJ, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD Open*. 2019;5(2):e001040. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001040
62. Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):341-53. doi: 10.1007/s40744-018-0113-7
63. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58 Suppl 5:v51-v55. doi: 10.1093/rheumatology/kez389
64. Citera G, Jain R, Irazoque F, et al. Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and Indicative of Depression And/or Anxiety: A Post Hoc Analysis of Phase 3 and Phase 3b/4 Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019; 71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-indicative-of-depression-and-or-anxiety-a-post-hoc-analysis-of-phase-3-and-phase-3b-4-clinical-trials/>

65. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open label, long term extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41:837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683
66. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background MTX, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:34. doi: 10.1186/s13075-016-0932-2
67. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1253-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457
68. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2
69. Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years. *ACR Open*. 2019;1:73-82. doi: 10.1002/acr2/1010
70. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, et al. Effect of Discontinuation or Initiation of Methotrexate or Glucocorticoids on Tofacitinib Efficacy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):203-14. doi: 10.1007/s40744-018-0093-7
71. Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR, et al. Effect of Glucocorticoids on the Clinical and Radiographic Efficacy of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies. *J Rheumatol*. 2018;45(2):177-87. doi: 10.3899/jrheum.170486
72. Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):15-24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1
73. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-63. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
74. Doria A, Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862-71.
75. Luis M, Freitas J, Costa F, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(7):581-90. doi: 10.1080/14740338.2019.1615052
76. Petta I, Peene I, Elewaut D, et al. Risks and benefits of corticosteroids in arthritic diseases in the clinic. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:112-25. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.009
77. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomized, phase 3b/4, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Aug 06. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30005-0
78. Cohen S, Pope J, Haraoui B, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib Modified-Release 11 Mg Once Daily + MTX in RA Patients with an Inadequate Response to MTX: Open-Label Phase Results from a Global Phase 3b/4 MTX Withdrawal Study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10.
79. Strand V, Pope J, Woolcott J, et al. MTX Withdrawal in Patients with RA Who Achieve Low Disease Activity with Tofacitinib Modified-Release 11 Mg Once Daily + MTX: An Assessment of the Impact on the Short Form-36 Patient-Reported Outcome [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019; 71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/mtx-withdrawal-in-patients-with-ra-who-achieve-low-disease-activity-with-tofacitinib-modified-release-11-mg-once-daily-mtx-an-assessment-of-the-impact-on-the-short-form-36-patient-reported-outcome/>
80. Lamba M, Wang R, Fletcher T, et al. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:1362-71. doi: 10.1002/jcph.734
81. Lamba M, Hutmacher MM, Furst DE, et al. Model-informed development and registration of a once-daily regimen of extended-release tofacitinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:745-53. doi: 10.1002/cpt.576
82. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyozumi S, et al. Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):70-9. doi: 10.1093/rheumatology/key250
83. Van Vollenhoven RF, Lee EB, Fallon L, et al. Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: Lack of Early Change in Disease Activity and the Probability of Achieving Low Disease Activity at Month 6. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):71-9. doi: 10.1002/acr.23585
84. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1479-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324
85. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35. doi: 10.1002/art.22943
86. Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39:1326-33. doi: 10.3899/jrheum.111171
87. Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, et al. Rapid improvement of clinical disease activity index (CDAI) at 3 months predicts a preferable CDAI outcome at 1 year in active rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: results from an observational investigation of daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:808-12.
88. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000773. doi: 10.1136/rmdopen-2018-0007
89. Conaghan PG, Ostergaard M, Troum O, et al. Very early MRI responses to therapy as a predictor of later radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):214. doi: 10.1186/s13075-019-2000-1
90. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
91. Van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):180-6. doi: 10.1038/s41584-019-0170-5
92. Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open*. 2019;5(1):e000742. doi: 10.1136/rmdopen-2018-0007
93. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2:e000262. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000262
94. Takeuchi T, Tanaka Y, Sugiyama N, et al. Efficacy of Tofacitinib Monotherapy, Tofacitinib with Methotrexate and Adalimumab with Methotrexate in Patients with Early (<2 Years) vs Established (>2 Years) Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis of Data from ORAL Strategy [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-tofacitinib-monotherapy-tofacitinib-with-methotrexate-and-adalimumab-with-methotrexate-in-patients-with-early-e2%89%a4-2-years-vs-established-2-years-rheumatoid-arthritis-a-p/>

95. Schwartzman S, van Vollenoven R, Matsumoto A, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline-C-reactive proteins levels and erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2676
96. Favalli EG, Bugatti S, Biggoggero M, Caporali R. Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs. *Biomed Res Int.* 2014;2014:831603. doi: 10.1155/2014/831603
97. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):183-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.5
98. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S82-93.
99. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:495-506. doi: 10.1038/nrd3501
100. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry Data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
101. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
102. Finckh A, Courvoisier D. Lessons learned from rheumatoid arthritis registries. *Joint Bone Spine.* 2018 May;85(3):271-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.005
103. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino J. The role of registries in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Pharmacol Res.* 2019 Oct;148:104410. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104410
104. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Oct 1;57 (57 Suppl 7):vii54-vii58. doi: 10.1093/rheumatology/key109
105. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:485-95.
106. Harnett J, Gerber R, Gruben D, et al. Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, etanercept, and abatacept in RA patients with 1 previous biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:1457-71. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1457
107. Smith T, Harnett J, Gruben D, et al. Real-world experience with tofacitinib versus adalimumab and etanercept in biologic-naive patients with RA previously treated with methotrexate: Data from a US Administrative Healthcare Insurance Claims Database. *Arthritis Rheum.* 2017;69(S10):abstract 2831.
108. Reed GW, Gerber RA, Shan Y, et al. Real-World Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Tumor Necrosis Factor Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2019 Nov 9. doi: 10.1007/s40744-019-00177-4
109. Kavanaugh A, Reed GW, Saunders KC, et al. Clinical characteristics of RA patients newly prescribed tofacitinib citrate (tofacitinib) in the United States after food and drug administration approval: results from the CORRONA US rheumatoid arthritis registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1041. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1760
110. Kavanaugh AF, Geier J, Bingham CI, et al. Real world results from a post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3 year results from an ongoing US- based rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Rheum.* 2016;68(S10):abstract 2595.
111. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis: A direct comparison study between biologic-naive and experienced patients. *Intern Med.* 2018;57:663-70. doi: 10.2169/internalmedicine.9341-17
112. Iwamoto N, Tsuji S, Tanakatani A, et al. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2017;12:e0177057. doi: 10.1371/journal.pone.0177057
113. Finckh A, Herzog L, Scherer A. Drug retention of tofacitinib versus biologic antirheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the Swiss SCQM registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl. 2:267. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6804
114. Meissner V, Baganz L, Schneider M, et al. Baricitinib and tofacitinib in real life-does obesity impact response to Janus kinase inhibitor therapy in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10:abstract 1518.
115. Pope J, Bessette L, Jones N, et al. Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Aug 13. doi: 10.1093/rheumatology/kez324
116. Choquette D, Bessette L, Brown J, et al. Tofacitinib show similar retention when used with and without methotrexate. Analysis from Rhumadata® Clinical Database and Registry. *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10:abstract 1531.
117. Marshall AC, Bowen K, Starner CI, Gleason PP. Tofacitinib (Xeljanz) utilization patterns and persistency among 4.4 million continuously enrolled commercially insured members over 4 years. *AMCP Nexus.* 2016; Poster 18349.
118. Movahedi M, Cesta A, Li X, et al. Other OBRI Investigators A. Time to Discontinuation of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients with and Without Methotrexate: Results from a Rheumatoid Arthritis Cohort [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/time-to-discontinuation-of-tofacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-with-and-without-methotrexate-results-from-a-rheumatoid-arthritis-cohort/>
119. Mueller RB, Hasler C, Popp F, et al. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis of Real-World Data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J Clin Med.* 2019;8(10). doi: 10.3390/jcm8101548
120. Machado MAA, Moura CS, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):60. doi: 10.1186/s13075-018-1539-6
121. Croiteru A, Lidar M, Reitblat T, et al. Real Life Retention of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/real-life-retention-of-tofacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>
122. Bird P, Littlejohn G, Butcher B, et al. Evaluation of Effectiveness and Usage Patterns of Tofacitinib in Treatment of Rheumatoid Arthritis in Australia: An Analysis from the OPAL-QUMI Real World Dataset [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/evaluation-of-effectiveness-and-usage-patterns-of-tofacitinib-in-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-australia-an-analysis-from-the-opal-qumi-real-world-dataset/>
123. Harnett J, Smith T, Woolcott J, et al. Impact of TNF Inhibitor Cycling with Adalimumab and Etanercept vs Switching to Tofacitinib [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-tnf-inhibitor-cycling-with-adalimumab-and-etanercept-vs-switching-to-tofacitinib/>

124. Stamp LK, Chan SJ, Marra C, et al. Tapering biologic therapy for people with rheumatoid arthritis in remission: A review of patient perspectives and associated clinical evidence. *Musculoskeletal Care*. 2019;17(3):161-9. doi: 10.1002/msc.1404
125. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
126. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1293-301. doi: 10.1093/rheumatology/kex068
127. Perez-Roman DI, Ortiz-Haro AB, Ruiz-Medrano E, et al. Outcomes after rheumatoid arthritis patients complete their participation in a long-term observational study with tofacitinib combined with methotrexate: practical and ethical implications in vulnerable populations after tofacitinib discontinuation. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):599-606. doi: 10.1007/s00296-017-3910-3
128. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug 9. doi: 10.1007/s10067-019-04721-z
129. Kaine J, Tesser J, DeMasi R, et al. Efficacy of tofacitinib after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of Data from open-label long-term extension studies. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3755
130. Takeuchi T, Genovese MC, Haroui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
131. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):323-30. doi: 10.1097/BOR.0000000000000389
132. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):406-15. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.006
133. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):320. doi: 10.1038/nrrheum.2017.51
134. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58 Suppl 1:i34-i42. doi: 10.1093/rheumatology/key287
135. Charles-Schoeman C, DeMasi R, Valdez H, et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(9):1450-9. doi: 10.1002/art.40911
136. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1048-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214846
137. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, et al. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug Saf*. 2018;41(5):473-88. doi: 10.1007/s40264-017-0628-9
138. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):616-25. doi: 10.1002/art.38974
139. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):124-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-2024
140. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2079-85. doi: 10.1007/s00296-017-3844-9
141. Luisse A, Pierini F, Gandino I, et al. Effect of tofacitinib on the quality profile of high density lipoproteins molecules in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10:abstract 1415.
142. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):46-57. doi: 10.1093/rheumatology/kew329
143. Mariette X, Chen C, Biswas P, et al. Lymphoma in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical development program. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017. doi: 10.1002/acr.23421
144. Curtis JR, Lanus A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1819-28. doi: 10.1002/acr.21764
145. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178
146. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheum*. 2017;69(10):1960-8. doi: 10.1002/art.40189
147. Curtis JR, Xie F, Bernatsky S, et al. Herpes zoster in tofacitinib users with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Rheum*. 2019;70 Suppl 10:abstract 665.
148. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):892-900. doi: 10.1002/art.40798
149. Weinblatt MTP, Burmester GR, Witt S, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum. (Hoboken, NJ)*. 2017;69 Suppl 10.
150. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1600-7. doi: 10.1002/acr.22039
151. Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39(8):755-62. doi: 10.1007/s40264-016-0431-z
152. He Y, Wong AYS, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298
153. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:332. doi: 10.1186/147-2474-14-332
154. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1414-24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9
155. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012183
156. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 17;11:CD012437. doi: 10.1002/14651858.CD012437

157. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD012657. doi: 10.1002/14651858.CD012657
158. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591
159. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249. doi: 10.1155/2017/8417249
160. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(3):384-96. doi: 10.1111/jcpt.12795
161. Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, et al. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1309-17. doi: 10.1007/s10067-018-04406-z
162. Huang F, Luo Z-C. Adverse drug events associated with 5 mg versus 10 mg tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2019;38:523-34. doi: 10.1007/s10067-018-4299-5
163. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1563-71. doi: 10.1111/1756-185X.136
164. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy*. 2019;11(8):737-54. doi: 10.2217/imt-2018-0178
165. Edwards C, Sawant R, Du E, et al. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of upadacitinib versus tofacitinib in csDMARD-IR with moderate to severe rheumatoid arthritis. (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7189
166. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
167. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
168. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):506-17.
169. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
170. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a Phase IIb study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2016;68(12):2857-66. doi: 10.1002/art.39808
171. Burmester GR, Kremer JM, van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
172. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A Phase IIb study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to antitumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2016;68(12):2867-77. doi: 10.1002/art.39801
173. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomized controlled Phase III trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
174. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naive Patients with Active Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl 10. doi: 10.1093/rheumatology/kez106.058
175. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2019 Nov;71(11):1788-800. doi: 10.1002/art.41032
176. Tofacitinib: Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
177. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheum*. 2017;69(4):728-34. doi: 10.1002/art.39996
178. Meissner Y, Baganz L, Schneider M, et al. Baricitinib and Tofacitinib in Real Life - Does Obesity Impact Response to Janus Kinase Inhibitor Therapy in Rheumatoid Arthritis? [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl 10.
179. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123
180. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241
181. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, et al. Live Zoster Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib with or without Methotrexate, or Adalimumab with Methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 17. doi: 10.1002/acr.24010
182. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
183. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1538-51. doi: 10.1002/art.40149
184. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, et al. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy. *J Leukoc Biol*. 2019;106(5):1063-8. doi: 10.1002/JLB.5RU0519-145R
185. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, et al. Family history of rheumatologic, autoimmune, and non-autoimmune diseases and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Nov 30. doi: 10.1002/acr.24115
186. Emamifar A, Jensen Hansen IM. The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):e10865. doi: 10.1097/MD.00000000000010865

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Новикова А.М.

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

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

Контакты:

Александра Михайловна Новикова;
aleksandra.novicova@yandex.ru

Contact:

Aleksandra Novikova;
aleksandra.novicova@yandex.ru

Поступила 20.09.19



Новикова А.М. – младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (научный руководитель – заведующий лабораторией микрокристаллических артритов, канд. мед. наук. М.С. Елисеев)

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – воспалительное заболевание суставов, связанное с патологическим отложением неорганического пирофосфата. Зачастую БДПК ассоциирована с метаболическими нарушениями, такими как гиперпаратиреоз, гемохроматоз, гипомagneмиемия, гиперфосфатазия. Важно, что процесс патологической кальцификации может развиваться как в суставах, так и в сосудистой стенке. Предполагается, что отложение кальцификатов в эндотелии, а также характерное для БДПК кристалл-индуцированное хроническое воспаление и сопровождающий его окислительный стресс, а также метаболические нарушения, являющиеся причиной вторичной БДПК, могут значительно повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз; кристаллы пирофосфата кальция; сердечно-сосудистые заболевания; воспаление.

Для ссылки: Новикова А.М. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):80-86.

CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AS A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

Novikova A.M.

Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) is an inflammatory joint disease associated with abnormal accumulation of inorganic pyrophosphate. CPPD is frequently associated with metabolic disorders, such as hyperparathyroidism, hemochromatosis, hypomagnesemia, and hyperphosphatasia. It is important that pathological calcification can develop in both the joints and vessel wall. It is assumed that the deposition of calcifications in the endothelium, the crystal-induced chronic inflammation characteristic of CPPD, and its accompanying oxidative stress, as well as metabolic disorders that are a cause of secondary CPPD, can significantly increase the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; chondrocalcinosis; calcium pyrophosphate crystals; cardiovascular diseases; inflammation.

For reference: Novikova A.M. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease as a risk factor for cardiovascular diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):80-86 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-80-86

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – заболевание, которое развивается в результате образования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) и их депонирования в суставном хряще, характеризуется развивающимся в связи с этим воспалением [1]. Впервые это заболевание было описано в 1961 г., когда у пациента с острым артритом в воспаленном суставе были выяв-

лены кристаллы ПФК, что позволило рассматривать наблюдавшуюся симптоматику как проявления самостоятельной нозологии [2]. Тогда же были разработаны и классификационные критерии заболевания D.-J. McCarty [3], в соответствии с которыми диагноз БДПК основывается на определенных клинических проявлениях, наличии рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) в сочета-

нии с выявлением кристаллов ПФК в синовиальной жидкости (СЖ) с помощью поляризационной микроскопии или химического анализа.

Распространенность ХК в популяции колеблется от 7 до 10% у лиц в возрасте до 60 лет и сопоставима у мужчин и женщин. У пациентов старше 60 лет частота ХК по данным рентгенографии и ультразвукового исследования (УЗИ) каждые 10 лет возрастает в 2 раза [4].

Результат изучения распространенности БДПК в разных странах во многом зависит от возраста населения и используемых методов диагностики. Достоверным критерием диагноза является обнаружение кристаллов ПФК в СЖ, однако исследование сопряжено с определенными трудностями. Кристаллы ПФК имеют небольшие размеры, ромбовидную или параллелепipedную форму и обладают слабой способностью к двулучепреломлению, есть описания, что они могут вовсе не иметь способности к двулучепреломлению [5].

Для выявления ХК чаще всего используется рентгенография, преимущественно исследуются коленные, тазобедренные суставы и суставы кистей. Чувствительность метода относительно невысока и не позволяет обнаружить отложения ПФК на ранних стадиях. Пациенты, у которых выявлен ХК, составляют не более 40% от общего числа больных с БДПК [6–9].

Частота выявления ХК варьирует от 13,7% по данным рентгенологического исследования коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей до 17,5% по данным рентгенографии грудино-ключичных сочленений [10, 11].

Результаты, полученные при УЗИ, позволяют предположить, что использование этого метода для выявления ХК может существенно улучшить диагностику БДПК, позволит распознавать заболевание значительно раньше, в том числе у пациентов с асимптоматическими формами [12].

Причины образования кристаллов ПФК и развития ХК разнообразны. Факторами риска отложения кристаллов ПФК являются пожилой возраст, избыточная масса тела [13], предшествующие травмы, наследственная предрасположенность, а также метаболические нарушения и болезни отложения, такие как гемохроматоз [14], гиперпаратиреоз [15], гипофосфатазия, гипомагнемия [16, 17].

Описаны две формы семейного ХК, за каждую из которых отвечает определенный генетический локус. Первый локус – *CCAL1* (*chondrocalcinosis-1*) – находится на длинном плече хромосомы 8 (8q) и связан с ранним остеоартритом (ОА), более тяжелого течения; другой – *CCAL2* (*chondrocalcinosis-2*) – ген семейного ХК, который является результатом мутации на коротком плече хромосомы 5 (5p), чаще встречается в семьях из Великобритании, Франции и Аргентины [18].

Ген в локусе *CCAL2* был идентифицирован как ген *ANKH* (человеческий гомолог гена прогрессирующего анкилоза у мышей), который кодирует трансмембранный белок (АНК), регулирующий транспорт неорганического пирофосфата (ПФС) из клеток. Мутации гена *ANKH* могут увеличивать экспрессию хондроцитами белка АНК, что приводит к повышению уровня внеклеточного ПФС, развитию ХК [19].

Неорганический ПФС, образуясь в хряще преимущественно из внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), играет центральную роль в патогенезе БДПК, его

уровень регулируется *ANKH*. Хондроциты способны генерировать внеклеточные везикулы диаметром от 30 до 100 нм, где и происходит кристаллизация ПФС. Внеклеточный АТФ метаболизируется до неорганического ПФС ферментами с нуклеозидтрифосфатом, в то время как щелочная фосфатаза (ШФ) и другие пирофосфатазы разлагают неорганический ПФС. Кроме того, на уровень неорганического ПФС и отложение его в хряще могут влиять факторы роста (трансформирующий фактор роста β – ТФР β , инсулиноподобный фактор роста – ИФР1) и некоторые фармакологические агенты (пробенцид, форсколин) [20, 21].

Важно, что факторы роста, такие как ИФР1 и ТФР β , не только оказывают влияние на обмен неорганического ПФС, но и принимают активное участие в ремоделировании кровеносных сосудов и сердечной мышцы [22]. Также есть данные, что ТФР β вызывает формирование фиброзных изменений миокарда и индуцирует развитие кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом [23], в то время как ИФР1 является атеропротективным и способствует формированию более стабильных атеросклеротических бляшек, тем самым позитивно влияя на прогноз [24].

Клиническая картина БДПК представлена прежде всего поражением опорно-двигательной системы, с вовлечением как периферических суставов, так и осевого скелета [25].

Однако отложение ПФК может происходить не только в суставах, но и в сосудистой стенке. При этом кальцификация хряща и сосудов протекает параллельно, что обусловлено общими причинами – дефицитом физиологических ингибиторов кальцификации, активацией медиаторов повреждения тканей, ускорением апоптоза, а также локальным повышением экспрессии РТНгР – пептида (белка, родственного паратиреоидному гормону), высоким уровнем трансаминазы и фактора XIII [26, 27].

A. Abhishek и соавт. [26] сравнивали минеральную плотность кости (МПК), частоту кальцификации сосудов и периартикулярной кальцификации у пациентов с ХК и без него. Наблюдались 431 пациент с ХК и 2708 пациентов с ОА без ХК. Была выявлена связь между ХК коленных суставов и кальцификацией мягких тканей [отношение шансов (ОШ) 1,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–2,49], сосудистой кальцификацией (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,02–3,13). Помимо этого, с ХК была связана частота артериальной гипертензии (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,01–1,52), но сахарный диабет и избыточная масса тела не имели ассоциации с ХК.

Предполагается, что отложение кальцификатов в сосудистой стенке, характерное для БДПК кристалл-индуцированное хроническое воспаление и сопровождающий его окислительный стресс, а также метаболические нарушения, являющиеся причиной вторичной БДПК, могут значительно повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Воспаление при БДПК протекает по механизму, сходному с таковым при подагре. Ключевым его этапом является активация NLRP3-инфламмосомы (криопирина) и образование большого количества интерлейкина 1 (ИЛ1) [28, 29], который вырабатывается преимущественно макрофагами в тканях и моноцитами в циркулирующей крови и является мощным провоспалительным цитокином [30, 31].

После активации NLRP3 инициирует формирование инфламмосомы путем взаимодействия с ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – спекоподобный белок, ассоциированный с апоптозом), который рекрутирует и активирует прокаспазу-1, в результате чего генерируется активная каспаза-1. Каспаза-1 представляет собой фермент, который расщепляет про-ИЛ1 β до его активной формы – ИЛ1 β [32].

ИЛ1 β индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ6, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, усиливает гранулопоз [31]. Кроме того, ИЛ1 β является важным посредником, привлекающим клетки врожденного иммунитета в очаг инфекции и участвующим в модуляции клеток приобретенного иммунитета при многих реакциях [33, 34].

Крайне важно, что NLRP3-инфламмосома и связанный с ней воспалительный каскад могут быть непосредственно ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [35, 36].

Так, NLRP3-ассоциированное воспаление и ИЛ1 являются важным звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кристаллы ПФК наравне с кристаллами моноурата натрия (МУН), кристаллами холестерина и амилоидом воздействуют на молекулярные паттерны (DAMP), приводя к повреждению и гибели клеток, что в свою очередь потенцирует образование АТФ, который, наряду с митохондриальной ДНК (мтДНК) и активными формами кислорода (АФК), является основным триггером активации NLRP3-ассоциированного воспаления в миокарде. Считается, что именно митохондриальная дисфункция, развивающаяся вследствие воспаления, является ключевой в патогенезе ХСН [37]. Непосредственное участие в ремоделировании миокарда и прогрессировании ХСН принимают провоспалительные цитокины. Так, повышение уровня ИЛ1 наблюдается при ХСН и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, вне зависимости от причины развития ХСН. ИЛ1 β индуцирует хемотаксис лейкоцитов в поврежденный миокард, что способствует дальнейшей продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов и определяет системный воспалительный ответ [38]. Можно предполагать, что исходно высокий уровень ИЛ1, связанный с микрокристаллическим воспалением, может значительно повышать риск прогрессирования ХСН и ухудшать прогноз заболевания.

Помимо кристаллов ПФК, на патологию сердечно-сосудистой системы могут влиять и метаболические нарушения, с которыми ассоциирована БДПК. Так, одной из наиболее частых и изученных причин вторичной БДПК является гиперпаратиреоз. Паратиреоидный гормон (ПТГ) вырабатывается в ответ на гипокальциемию, которую выявляют чувствительные к кальцию рецепторы (CaSR). При снижении уровня кальция ПТГ, взаимодействуя со специфическими рецепторами, увеличивает реабсорбцию кальция почками, стимулирует костную резорбцию остеокластами и повышает активность почечной 1-гидроксилазы, что приводит к выработке 1,25-дигидроксивитамина D и повышает усвоение кальция в кишечнике [39].

Важно, что рецепторы, чувствительные к ПТГ, расположены в том числе в миокарде и сосудистой стенке. При физиологическом уровне ПТГ обладает положительными инотропным и хронотропным эффектами, является вазодилататором. Повышение уровня ПТГ, кальцитонина и медиатора внутриклеточного накопления ионизированного кальция часто отмечается у пациентов с декомпенсацией ХСН. Высокий уровень альдостерона, характерный для пациентов с ХСН, приводит к избыточной потере кальция, провоцируя тем самым развитие вторичного гиперпаратиреоза [40, 41].

В 2012 г. опубликованы результаты исследования, целью которого была оценка влияния уровня ПТГ на прогрессирование ХСН, в качестве маркера был выбран мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). В исследовании включено 105 пациентов с ХСН, которым были выполнены катетеризация правых отделов сердца, эхокардиография, определялся уровень ПТГ и NT-proBNP в крови. Более высокие уровни ПТГ, даже в пределах нормальных значений, были ассоциированы с низким ударным объемом и более высоким функциональным классом ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Уровень ПТГ у пациентов с ХСН нарастал по мере увеличения давления заклинивания легочных капилляров и снижения ударного объема и коррелировал с уровнем NT-proBNP [42].

Сходные результаты, опубликованные двумя годами ранее немецкими авторами, получены в проспективном когортном исследовании, куда были включены 3232 пациента. Все они имели симптоматическую ишемическую болезнь сердца (ИБС), подтвержденную данными коронароангиографии. У 174 больных отмечалось повышение ПТГ >65 пг/мл, но только у трех пациентов с гиперпаратиреозом выявлена гиперкальциемия (>2,65 ммоль/л). Больные были разделены на квартили в зависимости от уровня ПТГ. Авторы установили, что класс ХСН по NYHA, частота фибрилляции предсердий и острого коронарного синдрома (ОКС), а также частота применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиков были значительно выше у пациентов с ПТГ в верхнем квартиле [43].

Таким образом, можно говорить о том, что уровень ПТГ непосредственно связан с гемодинамическими изменениями и может влиять на прогрессирование ХСН; это позволяет предположить, что своевременное лечение гиперпаратиреоза способно несколько снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

В зависимости от причины развития гиперпаратиреоза лечение может быть консервативным или хирургическим. Хирургическое лечение гиперпаратиреоза, связанного с аденомами паращитовидных желез, требует особого внимания. Описаны случаи развития обострения или даже манифестации БДПК после паратиреоидэктомии [44]. Это состояние расценивается как синдром «голодной кости» и связано с поглощением костной тканью кальция и магния, с развитием их дефицита в крови, что приводит к значительному повышению концентрации неорганического ПФС и массивной кристаллизации. Впрочем, развитие артрита – не самое опасное осложнение нарушения баланса электролитов и кальциевого обмена. В 2015 г. были опубликованы данные японских авторов, которые показали, что низкий уровень кальция ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Проводилось

сравнение двух групп пациентов с ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), сопоставимых по уровню фосфора, натрия, калия, магния и цинка, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и систолической функции миокарда, но различавшихся по уровню кальция. В группе с низким уровнем кальция в сравнении с остальными пациентами отмечался более высокий уровень ЩФ (308,9 и 261,0 Ед/л; $p=0,026$), более низкий уровень 1,25-дигидрокси витамина D (26,1 и 45,0 пг/мл; $p=0,011$), а также тенденция к повышению содержания ПТГ (87,5 и 58,6 пг/мл соответственно; $p=0,084$). У пациентов с гипокальциемией чаще выявлялись артериальная гипертензия, тахикардия, а также отмечалась склонность к удлинению интервала Q–T, что является фактором неблагоприятного прогноза при ХСН. За все время наблюдения (в среднем 643 дня) было 55 летальных исходов, из них 29 были связаны с сердечно-сосудистыми причинами, медиана выживаемости составила 521 день для пациентов с гипокальциемией и 657 дней при нормальном уровне кальция. Было показано, что гипокальциемия является независимым предиктором как сердечно-сосудистой, так и общей смертности у пациентов с ХСН и ХБП [45].

Другим состоянием, гораздо менее изученным, однако имеющим ассоциацию с ХК, является гемохроматоз. Гистологически изменения синовиальной оболочки при гемохроматозе и ХК схожи, также может иметь место общность клинической картины – острые приступы моноартрита, сходного с подагрическим [46]. По данным рентгенографии, частота ХК у пациентов с наследственным гемохроматозом значительно выше, чем в популяции, и достигает 33,5% [47]. Уже более 30 лет активно обсуждаются роль сывороточного железа в патогенезе атеросклероза и его влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Есть данные, что у пациентов с высоким уровнем железа риск инфаркта миокарда значительно возрастал, в некоторых исследованиях – в 2–3 раза [48, 49].

Влияние железа на прогрессирование атеросклероза в первую очередь обусловлено его способностью усиливать окислительный стресс. В процессе окислительно-восстановительной реакции переноса электронов между железом (Fe^{2+}) и железом (Fe^{3+}) образуется большое количество высокорективных форм кислорода, что приводит к изменению липидов и белков, а также повреждению ДНК, в результате нарушается пролиферация клеток и развивается эндотелиальная дисфункция.

Среди метаболических нарушений, имеющих ассоциацию с БДПК, одно из наиболее часто встречающихся – гиперурикемия (ГУ), ее распространенность превышает 20% [50, 51].

В сосудистом русле мочевая кислота (МК) увеличивает экспрессию тромбоцитарного фактора роста, локальную продукцию тромбоксана и стимулирует циклооксигеназу 2, а также индуцирует пролиферацию эндотелия, продукцию ангиотензина II и повышает содержание маркеров окислительного стресса [52]. Растворимая МК оказывает стимулирующее действие на синтез ИЛ1 β [53]. Она также активирует выработку эндотелина 1, обладающего мощным вазопрессорным действием на гладкомышечные клетки аорты и сердечные фибробласты [54]. Эндотелиальная дисфункция, вызванная МК, предшествует образованию атеросклеротических бляшек и может быть предиктором прогрессирования атеросклероза [55]. Риск ОИМ был существенно выше у пациентов с ГУ, чем при нормальном

уровне МК (5,7 и 1,21% соответственно). Он существенно увеличивался при развитии подагры, до 14,1 и 11,6% соответственно. Пациенты с ГУ имели более высокий риск ИБС и застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [51]. Работ, оценивающих сердечно-сосудистый риск при сочетании БДПК и ГУ, на сегодняшний день не проводилось, но можно предположить, что сумма факторов, агрессивно воздействующих на сосудистое русло (окислительный стресс, вызванный воспалением, вазоконстрикция и стимуляция атерогенеза) способна значительно увеличить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и ухудшить прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией [20].

Также коррелирует с выраженностью клинических проявлений БДПК и оказывает свое влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний нарушение обмена магния, который является универсальным ионом, участвующим практически во всех основных метаболических и биохимических процессах в клетке, это мощный физиологический антагонист кальция. Соотношение Mg^{2+}/Ca^{2+} существенно влияет на активность Ca^{2+} -АТФазы и других белков кальциевых транспортеров [56].

Существует ряд исследований и клинических случаев, которые демонстрируют, что гипомagneмия, вне зависимости от вызвавших ее причин, коррелирует с более высокой частотой ХК [57].

Так, в 2017 г. были опубликованы результаты анализа двух популяционных перекрестных исследований, проведенных в Китае. В одно из них – Xiangya Hospital Health Management Center Study (Xiangya) – был включен 12 631 пациент [58], в другое – Xiangya Osteoarthritis Study I (ХО I) – 1316 человек [57]. Всем были проведены антропометрические измерения, рентгенография коленных суставов, определение уровня магния, железа, кальция, фосфора, цинка и ферритина. Распространенность ХК коленных суставов в исследовании Xiangya составила 1,3 и 1,5% у мужчин и у женщин соответственно [58]. Уровень сывороточного магния, даже в пределах нормальных значений, был обратно связан с частотой ХК. В ХО I распространенность ХК была выше и составила 3,1% у мужчин и 5,0% у женщин; при уровне магния в верхнем тертиле частота ХК снижалась до 2,0%. Таким образом, было показано, что у пациентов с более низким уровнем магния, даже в пределах нормальных значений, распространенность ХК значительно выше [57]. Как уже было сказано, магний принимает участие практически во всех метаболических процессах. Давно известно, что гипомagneмия наряду с гиперпаратиреозом является фактором риска кальцификации сосудов у пациентов с терминальной стадией ХБП и способствует увеличению смертности [59]. Дефицит магния вызывает эндотелиальную дисфункцию, активируя секрецию нескольких матриксных металлопротеаз и тромбоцитарного фактора роста, которые активно участвуют в патогенезе атеросклероза, приводит к увеличению высвобождения провоспалительных агентов (NF- κ B, ИЛ1, ФНО α) и увеличению продукции свободных радикалов. Магний обладает провоспалительным действием и способен усиливать окислительный стресс, тем самым потенцируя повреждение сосудистой стенки [60]. Есть данные, что гипомagneмия является фактором риска кальцификации митрального клапана, периферической артериальной кальцификации и утолщения комплекса интима–медиа в сонной артерии [61–63].

В клинической практике критическая гипомagneмия наиболее часто встречается у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе. В 2019 г. опубликованы результаты исследования, целью которого была оценка влияния гипомagneмии на смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов с терминальной ХБП. Наблюдались 392 пациента, которые были разделены на три группы: в первую вошли 116 пациентов с низким (<2,6 мг/дл), во вторую – 136 со средним (2,6–2,9 мг/дл) и в третью – 140 с высоким содержанием магния ($\geq 3,0$ мг/дл). Больные наблюдались в течение 4 лет, и за это время было зарегистрировано 117 летальных исходов. В группе с высоким уровнем магния выживаемость была несколько выше, нежели в двух других группах, однако эти различия не достигли статистической значимости. Таким образом, можно предполагать, что гипомagneмия может быть связана с более высокой смертностью, как общей, так и сердечно-сосудистой, но доказательная база на сегодняшний день недостаточна [64]. Тем не менее, учитывая провоспалительное действие, способность усиливать окислительный стресс и потенцировать сосудистую кальцификацию, связь с гипокалиемией (приводящей к жизнеугрожающим аритмиям), а также участие в атерогенезе, можно считать, что гипомagneмия является значимым фактором повышения сердечно-сосудистого риска.

Важно, что магний поступает в организм исключительно извне, а его сывороточный уровень – это не более 1% от общего количества магния в организме, в связи с чем его истинное содержание оценивать крайне сложно и снижение концентрации в тканях может оставаться недооцененным. Несмотря на то что усвоение магния происходит в кишечнике, важнейшим органом, поддерживающим его баланс, являются почки [65]. Около 50–60% всего магния в организме сконцентрировано в костной ткани, поскольку происходит постоянный обмен ионами между сывороткой крови и поверхностью кости, концентрация магния существенно влияет на костный метаболизм [66]. Гипомagneмия может быть связана с различными причинами, такими как недостаточное поступление магния с пищей, нарушение всасывания, нарушение функции почек, приводящее к увеличению выведения магния; отдельно выделяют генетически детерминированную гипомagneмию. Снижение уровня магния часто сопровождается гипокалиемией, что связано с повышенной секрецией калия дистальными нефронами, и гипокалиемией, связанной с нарушением чувствительности рецепторов к ПТГ, также отмечается снижение уровня непосредственно ПТГ.

Еще одним редким заболеванием, ассоциированным с ХК и БДПК, является гипофосфатазия – это наследственное заболевание, обусловленное результатом мутации с участием гена *ALPL* на хромосоме 1, кодирующей тканевую неспецифическую ЩФ. Гипофосфатазия имеет пять вариантов клинического течения – от тяжелой внутриутробной патологии до симптоматического течения у взрослых. Характерные проявления – ранняя потеря зубов, боли в костях, остеопороз, патологические переломы и ХК. ЩФ дефосфорилирует несколько субстратов, включая неорганический ПФС, накопление которого приводит к увеличению количества неминерализованного остеоида и патологической кальцификации [67]. К.Е. Berkseth и соавт. [68] опубликованы данные многолетнего наблюдения,

в которое вошли 22 пациента, преимущественно женщины, средний возраст составил 49 лет. Рентгенологически подтвержденный ХК имели 27% пациентов, и 14% страдали БДПК.

Уровень тканевой ЩФ непосредственно связан с атерогенезом [69]. Известно, что наибольшую опасность представляют нестабильные атеросклеротические бляшки, склонные к разрыву. У человека все атеросклеротические бляшки постепенно оссифицируются, и кальций является важным фактором, влияющим на стабильность. Однако кальцификация вариабельна: она может протекать с образованием ткани, схожей с костной, что приводит к стабилизации бляшки и является адаптивным процессом, а может выражаться в отложении микрокальцинатов, которые, напротив, увеличивают риск разрыва. Тканевая ЩФ активируется в сосудистой стенке цитокинами – ФНО α и ИЛ1 [70] – и стимулирует дифференцировку гладкомышечных клеток сосудистой стенки в хондроциты, тем самым способствуя безопасной кальцификации, стабилизирующей бляшки [71]. Можно предположить, что патологически низкий уровень ЩФ ассоциирован не только с кальцификацией суставов, ведущей к образованию ХК, но и с отложением микрокальцинатов в сосудистой стенке, а значит более высоким сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Долгое время ошибочно считалось, что в процесс кальцификации вовлекаются преимущественно суставы и заболевание не имеет системных проявлений. По мере накопления информации и совершенствования диагностических возможностей становится очевидно, что развитие ХК и кальцификация сосудов являются родственными процессами и протекают параллельно. На основании уже проведенных исследований и отдельных клинических наблюдений может быть сделан вывод о том, что сердечно-сосудистый риск у пациентов с БДПК превышает таковой в популяции. Это подтверждается и предварительными результатами работы, проводимой в настоящее время в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [72], где было продемонстрировано, что высокий и очень высокий риск по SCORE отмечался более чем у 50% пациентов. При этом высокий сердечно-сосудистый риск связан не только с процессом кальцификации, но и с эндокринными и электролитными нарушениями, ассоциированными с ХК, такими как гиперпаратиреоз, гемохроматозы, нарушение обмена кальция, магния и фосфора, а также с кристалл-индуцированным воспалением. Нарушения метаболизма могут быть как триггером для развития БДПК, так и следствием заболевания.

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.

Обзор выполнен в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (№АААА-А19-119021190150-6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова ВГ, Ильина АЕ, Семенова ЛА и др. Пирофосфатная артропатия ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. Современная ревматология. 2010;4(2):5-11 [Barskova VG, Ilyina AE, Semenova LA, et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: time to reassess its importance in joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-595
2. Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the «pseudogout syndrome». II. Identification of crystals. *Ann Intern Med*. 1962;56:738-45.
3. McCarty DJ. Pseudogout, articular chondrocalcinosis. In: Hollander JL, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1966. P. 947-63.
4. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology*. 2009;48(7):711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
5. Ivorra J, Rosas J, Pascual E. Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:582-4. doi: 10.1136/ard.58.9.582
6. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2694-703. doi: 10.1002/art.24774
7. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2575-84. doi: 10.1056/nejmra1511117
8. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, Evison G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:280-4. doi: 10.1136/ard.42.3.280
9. Masuda I, Ishikawa K. Clinical features of pseudogout attack: a survey of 50 cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;229:173-81.
10. Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Opinion Rheum*. 2016;28(2):133-9. doi: 10.1097/bor.0000000000000246
11. Shirazian H, Chang EY, Wolfson T, et al. Prevalence of sternoclavicular joint calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition on computed tomography. *Clin Imag*. 2014;38:380-3. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.02.016
12. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):973-81. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.136
13. Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In: Koopman W, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1997. P. 2103-26.
14. Huaux JP, Geubel A, Koch MC, et al. The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin Rheumatol*. 1986;5:317-24. doi: 10.1007/bf02054248
15. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:457-64. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457
16. 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
17. 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
18. Meulenbelt I, Min JL, van Duijn CM, et al. Strong linkage on 2q33.3 to familial early-onset generalized osteoarthritis and a consideration of two positional candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(12):1280-7. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201704
19. Ramos YF, Bos SD, van der Breggen R, et al. A gain of function mutation in TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1756-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205149
20. Costello JC, Rosenthal AK, Kurup IV, et al. Parallel regulation of extracellular ATP and inorganic pyrophosphate: roles of growth factors, transduction modulators, and ANK. *Connect Tissue Res*. 2011;52:139-46. doi: 10.3109/03008207.2010.491928
21. Rosenthal AK, Gohr CM, Mitton-Fitzgerald E, et al. The progressive ankylosis gene product ANK regulates extracellular ATP levels in primary articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R154. doi: 10.1186/ar4337
22. Kiec-Wilk B, Stolarz-Skrzypek K, Sliwa A, et al. Peripheral blood concentrations of TGF- β 1, IGF-1 and bFGF and remodelling of the left ventricle and blood vessels in hypertensive patients. *Kardiol Pol*. 2010;68:996-1002.
23. Yue Y, Meng K, Pu Y, et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:124-30. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.018
24. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Apr;45:6-16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002
25. Petit H, Marcellin L, Chatelus E. Lumbar spine chondrocalcinosis. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1288-9. doi: 10.3899/jrheum.161452
26. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
27. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Intern Med*. 1977;87(2):241-2. doi: 10.7326/0003-4819-87-2-240
28. Martinon F, Pettrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41. doi: 10.1038/nature04516
29. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*. 2017;51(4):453-60. doi: 10.1007/s00391-017-1197-3
30. Sharma AA, Jen R, Kan B, et al. Impaired NLRP3 inflammasome activity during fetal development regulates IL-1 β production in human monocytes. *Eur J Immunol*. 2015;45:238-49. doi: 10.1002/eji.201444707
31. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
32. Franchi L, Nunez G. Immunology. Orchestrating inflammasomes. *Science*. 2012;337:1299-300. doi: 10.1126/science.1229010
33. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:826-37. doi: 10.1038/nri2873
34. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
35. Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol*. 2017;113(1). doi: 10.1007/s00395-017-0663-9
36. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):28-34 [Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):28-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-28-34

37. Jahng JWS, Song E, Sweeney G. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. *Exper Mol Med.* 2016;48(3):e217. doi: 10.1038/emm.2016.20
38. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720-32. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
39. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42:35-70. doi: 10.1080/10408360590886606
40. Schmid C, Kiowski W. Hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1998;104:508-9.
41. Kamalov G, Deshmukh PA, Baburyan NY, et al. Coupled calcium and zinc dyshomeostasis and oxidative stress in cardiac myocytes and mitochondria of rats with chronic aldosteronism. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:414-23. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181a15e77
42. Sugimoto T, Dohi K, Onishi K, et al. Interrelationship between haemodynamic state and serum intact parathyroid hormone levels in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2012;99(2):111-5. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302779
43. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1591-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq109
44. Tai C, Oh H, Seet J, et al. Pseudogout – a rare manifestation of hungry bone syndrome after focused parathyroidectomy. *Ann Royal Coll Surg Engl.* 2018;100(5):e106-e108. doi: 10.1308/rcsann.2018.0028
45. Miura S, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease. *J Cardiac Failure.* 2015;21(8):621-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.015
46. Heiland GR, Aigner E, Dallos T, et al. Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2009;69(6):1214-9. doi: 10.1136/ard.2009.120204
47. Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E, et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2145-51. doi: 10.1136/ard.2009.122119
48. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, et al. High store iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation.* 1992;Sep;86(3):803-11. doi: 10.1161/01.cir.86.3.803
49. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyssönen K, et al. Association between body iron stores and risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation.* 1998;97:1461-6. doi: 10.1161/01.cir.97.15.1461
50. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520
51. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125:679-87. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
52. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008;26:269-75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
53. Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил. 4):41-8 [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 4):41-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
54. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol.* 2010;139:42-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.09.004
55. Rabelink TJ, Luscher TF. Endothelial nitric oxide synthase: host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:267-71. doi: 10.1161/01.ATV.0000196554.85799.77
56. Ellman MH. Chondrocalcinosis and hypomagnesemia. *New Engl J Med.* 2009;360(1):71. doi: 10.1056/nejmicm050004
57. Zeng C, Wei J, Terkeltaub R, et al. Dose-response relationship between lower serum magnesium level and higher prevalence of knee chondrocalcinosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1). doi: 10.1186/s13075-017-1450-6
58. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Relationship between serum magnesium concentration and radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1231-6. doi: 10.3899/jrheum.141414
59. Wei M, Esbaei K, Bargman J, et al. Relationship between serum magnesium, parathyroid hormone, and vascular calcification in patients on dialysis: A literature review. *Perit Dial Int.* 2006;26:366-73.
60. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Hypomagnesemia, chronic kidney disease and cardiovascular mortality: Pronounced association but unproven causation. *Hemodial Int.* 2014;18(4):730-9. doi: 10.1111/hdi.12159
61. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:2036-7. doi: 10.1093/ndt/12.9.2036
62. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2007;68:222-7. doi: 10.5414/cnp68222
63. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnes Res.* 2004;17:102-8.
64. Tamura T, Unagami K, Okazaki M, et al. Serum magnesium levels and mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2019;47 Suppl 2:88-94. doi: 10.1159/000496659. Epub 2019 Apr 3.
65. Pham PC, Pham PA, Pham S, et al. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;219. doi: 10.2147/ijnrd.s42054
66. Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate, magnesium and vitamin D. In: Allgrove J, Shaw NJ, eds. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents.* 2nd, revised edition. Endocr Dev. Basel: Karger; 2015. Vol. 28. P. 7-32. doi: 10.1159/000380990
67. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in adults: clinical assessment and treatment considerations. *J Bone Mineral Res.* 2017;32(10):1977-80. doi: 10.1002/jbmr.3226
68. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone.* 2013;54(1):21-7. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.024
69. Vliegenthart RM, Oudkerk A, Hofman HH, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation.* 2005;112(4):572-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488916
70. Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72:2475-89. doi: 10.1007/s00018-015-1876-4
71. Bessueille L, Fakhry M, Hamade E, et al. Glucose stimulates chondrocyte differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification: A possible role for IL-1 β . *FEBS Lett.* 2015;589(19 Part B):2797-804. doi: 10.1016/j.febslet.2015.07.045
72. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(5):545-52 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-52

Функциональная диспепсия и методы ее лечения

Баранов С.А., Нечаев В.М., Шульпекова Ю.О., Супряга И.В., Курбатова А.А.

ФГАОУ ВО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский
Университет), Москва,
Россия
119991, Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University (Sechenov
University), Ministry of
Health of Russia,
Moscow, Russia
8, Trubetskaya St.,
Build. 2, Moscow
119991

Контакты: Сергей
Алексеевич Баранов;
brunhild1958@mail.ru

Contact:
Sergey Baranov;
brunhild1958@mail.ru

Поступила 05.06.19

Функциональная диспепсия (ФД) — это одно из дисрегуляторных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта. Данный синдром имеет достаточно четко очерченные клинические проявления, к числу которых относятся и пограничные психопатологические расстройства. Его диагноз ставится методом исключения органических гастроэнтерологических и психических заболеваний. Лечение ФД носит комплексный характер и включает бихевиоральный компонент, прокинетики, миотропные спазмолитики, антисекреторные средства, трициклические антидепрессанты. Эффективность терапии напрямую зависит от умения врача подобрать индивидуализированную схему.

Ключевые слова: функциональная диспепсия; гастроинтестинальные двигательные расстройства; *Helicobacter pylori*; прокинетики; ингибиторы протонной помпы; антидепрессанты.

Для ссылки: Баранов СА, Нечаев ВМ, Шульпекова ЮО и др. Функциональная диспепсия и методы ее лечения. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):87-90

FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND ITS TREATMENT METHODS
Baranov S.A., Nechaev V.M., Shulpekova Yu.O., Supryaga I.V., Kurbatova A.A.

Functional dyspepsia (FD) is one of the dysregulatory lesions of the upper digestive tract. This syndrome has fairly well-defined clinical manifestations that include borderline psychopathological disorders. Its diagnosis becomes a method for ruling out organic gastrointestinal and mental illnesses. Treatment for FD is complex and includes a behavioral component, prokinetics, myotropic spasmolytics, antisecretory drugs, and tricyclic antidepressants. The efficiency of the therapy directly depends on a physician's ability to choose an individualized regimen.

Keywords: functional dyspepsia; gastrointestinal motor disorders; *Helicobacter pylori*; prokinetics; proton pump inhibitors; antidepressants.

For reference: Baranov SA, Nechaev VM, Shulpekova YuO, et al. Functional dyspepsia and its treatment methods. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):87-90 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2020-87-90

Функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в практике врача-терапевта. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, диспепсия выявляется у 5–40% населения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачам общей практики [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость различными функциональными расстройствами пищеварительной системы возросла в 24 раза. Однако в России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится достаточно редко и традиционно фигурирует диагноз хронического гастрита.

В настоящее время в большинстве европейских стран хронический гастрит используется как морфологический термин, характеризующий качественные изменения слизистой оболочки желудка. Клинические симптомы рассматриваются как проявление функциональных нарушений, не связанных с морфологическими изменениями, т. е. с хроническим гастритом.

ФД можно определить как комплекс клинических симптомов, включающий боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающихся в течение последних 3 мес, возникших не менее чем за

6 мес до постановки диагноза и не связанных с органическими заболеваниями [4].

Согласно Римским критериям IV пересмотра, в зависимости от преобладания у больных тех или иных симптомов выделяют два варианта ФД:

- 1) синдром боли в эпигастральной области (прежнее название — язвенно-подобный вариант);
- 2) постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название — дискинетический вариант).

При первом варианте ФД в качестве ведущего проявления выступает боль или чувство жжения в эпигастральной области, возникающие после приема пищи или натошак, не реже 1 раза в неделю.

Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающие после еды при приеме обычного количества пищи, несколько раз в неделю.

Изжога не входит в определение ФД, так как служит проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или функциональной изжоги. Рвота не характерна для ФД и предполагает наличие другой патологии, требующей соответствующей диагностики [4].

Необходимо помнить, что ФД может сочетаться с ГЭРБ и синдромом раздраженного

кишечника. Сочетание ФД с ГЭРБ отмечается в 33,8% случаев, а с синдромом раздраженного кишечника — в 37% (так называемый синдром перекреста) [5, 6].

В развитии ФД важную роль отводят состоянию центральной нервной системы. У большинства больных возникновению заболевания или ухудшению его течения предшествуют психосоциальные факторы (семейные, финансовые, производственные, жилищные и др.). Этому способствуют психоэмоциональное перенапряжение и неспособность справиться с жизненными трудностями. Расстройства психоэмоциональной сферы, особенно депрессия и беспокойство, связаны с ФД и могут предшествовать началу расстройства [7, 8].

Результаты обследования больных ФД с применением опросников Бека и Гамильтона для оценки депрессии показали, что психопатологические нарушения, выявлявшиеся у всех пациентов, укладываются в картину соматоформного расстройства. У всех больных наблюдались признаки депрессии [9].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД большинство авторов считают различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Замедленное опорожнение желудка отмечается в среднем у 25–35% пациентов с ФД, в то время как быстрое опорожнение не является характерным и наблюдается менее чем у 5% больных [10].

В основе моторно-эвакуаторной дисфункции лежит дискоординация работы нейрогуморальных регуляторных звеньев на различных уровнях: местном (нервная система желудка и двенадцатиперстной кишки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг).

Одной из причин ФД является висцеральная гиперчувствительность желудка, которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения, растяжение стенок желудка пищей, секреция соляной кислоты, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др.

При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка (чаще тела желудка) на прием пищи, особенно при неритмичном приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи, проявляющееся отсутствием адаптационного расслабления проксимального отдела желудка. Это влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появление таких симптомов, как чувство раннего насыщения и переполнения в эпигастральной области после еды [11]. Нарушение эвакуации пищи, которое наблюдается при ФД, связано в первую очередь с нарушением антродуоденальной координации — синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка. Одной из причин этих изменений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов.

Гастроинтестинальные гормоны, такие как секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид, тормозят моторику желудка. После ваготомии у пациентов отмечаются замедление опорожнения желудка и растяжение его стенок. Раздражение блуждающего нерва, наоборот, приводит к активизации двигательной функции желудка [12].

Большое внимание уделяется инфекции *Helicobacter pylori*, которая выявляется у многих больных с ФД [13]. Однако у большинства из них эрадикация *H. pylori* не приводит к исчезновению диспепсических симптомов [14].

H. pylori можно рассматривать как возможный причинный фактор ФД только в тех случаях, когда при успешном лечении инфекции исчезают симптомы диспепсии. Считается, что под влиянием эрадикации могут нормализоваться желудочная секреция и гормональный статус.

Инфекции, вызывающие острый гастроэнтерит, могут стать причиной ФД у 10–20% больных [8]. ФД могут вызвать *Salmonella gastroenteritis*, *Giardia lamblia*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* и норовирус [15]. Проявления постинфекционной ФД определяются особенностями инфекционного агента и объясняются наличием вялотекущего воспалительного процесса, способствующего развитию висцеральной гиперчувствительности.

Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено, что такие пациенты плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [16]. Пища с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде всего — к повышению уровня холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и моторики желудка, аппетита и чувства насыщения [8].

У некоторых больных, особенно с синдромом боли в эпигастральной области, диспепсические нарушения обусловлены повышенной секрецией соляной кислоты. Видимо, возникновение боли связано с увеличением продолжительности контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительностью ее хеморецепторов с формированием неадекватного ответа. Гиперчувствительность к кислоте, даже при ее нормальном количестве, через нервные и гуморальные механизмы может обуславливать задержку эвакуации содержимого из желудка и вызывать болевую симптоматику [17].

В происхождении ФД определенную роль играют наследственные факторы. Получены данные, указывающие на увеличение риска развития диспепсии у людей, имеющих близких родственников с данной патологией [18, 19].

Курение и злоупотребление алкоголем являются факторами риска ФД. Курение, по данным некоторых авторов, повышает риск развития ФД в 2 раза [20].

Следует подчеркнуть, что, в отличие от многих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как язвенная болезнь и ГЭРБ, для ФД не существует стандартной терапии и общепринятых терапевтических норм.

Лечение ФД необходимо начинать с выявления причин, которые заставили больного обратиться к врачу. Прежде всего нужно обратить внимание на образ жизни пациента, наличие стрессовых ситуаций. Ликвидация провоцирующих факторов, нормализация психоэмоционального статуса во многом способствуют улучшению течения ФД.

Характер питания при ФД во многом определяется индивидуальной переносимостью продуктов. В связи с этим диета при данном заболевании всегда индивидуальна и назначается на длительное время.

Рекомендации по питанию должны включать соблюдение режима питания. Пищу следует принимать дробно до 6 раз в день, небольшими порциями. Важно рекомендовать больным не переедать, особенно на ночь. Пищу и напитки нужно употреблять теплыми — не холодными и не горячими.

При разработке диетических рекомендаций необходимо учитывать состояние секреторной функции желудка. Больным, особенно с повышенной кислотностью, целесообразно исключить или уменьшить количество продуктов,

стимулирующих секрецию желудка: копченых блюд, крепких мясных, рыбных и грибных бульонов, щей, борщей, кислых соков, газированных напитков, острых приправ, красного перца, чеснока, кофе. Показано использование блюд, обладающих обволакивающим эффектом: киселей, жидких каш, овощного супа-пюре, пюре из картофеля, тыквы. Следует избегать продуктов, которые вызывают вздутие (например, капусты, орехов).

Необходимо ограничивать прием животных жиров, способствующих повышению уровня холецистокинина, заменяя их на растительные.

Прием алкоголя и табакокурение являются факторами риска ФД. Нарушая моторику ЖКТ, они могут провоцировать рецидивы заболевания, поэтому нужно убедить больных отказаться от этих вредных привычек. Осторожно нужно подходить и к приему нестероидных противовоспалительных препаратов.

Как отмечено выше, одним из важнейших патогенетических факторов ФД являются различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекарственные препараты, регулирующие двигательную функцию ЖКТ, — прокинетики — являются обязательными в схеме лечения этого заболевания.

Наиболее часто из группы прокинетиков используют антагонисты дофаминовых рецепторов, которые блокируют D2-дофаминовые рецепторы и тем самым стимулируют моторную функцию желудка и оказывают противорвотное действие. К антагонистам D2-дофаминовых рецепторов относятся: метоклопрамид (церукал), бромоприд, домперидон (мотилиум, мотинорм, моторикс), диметпрамид.

В последнее время широкое применение получил новый препарат — итоприда гидрохлорид, который является одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, что обуславливает его высокую активность. Итоприда гидрохлорид обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг.

Препараты из группы агонистов серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) рецепторов 4-го типа (5-HT₄) ускоряют эвакуацию пищи из желудка и уменьшают время прохождения содержимого по кишечнику. Ведущими представителями этой группы являются тегасерод (фрактал, зелмак, зелнорм) и цизаприд (координакс, перистил). Однако цизаприд снят с производства из-за повышенного риска возникновения аритмий, в том числе внезапной смерти; доказано, что он увеличивает продолжительность интервала Q–T.

Заслуживает внимания комплексный препарат из лекарственных растений — иберогаст. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел майский, солодка голая. Иберогаст обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры ЖКТ: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие, снижает секрецию соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка.

Перспективным препаратом, рекомендуемым в Римских критериях IV пересмотра для лечения ФД, является акотиамид. Акотиамид — прокинетик принципиально нового механизма действия, являющийся антагонистом мускариновых M1- и M2-рецепторов, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль акотиамида позволяет ему улучшить аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка, а также уменьшить выраженность симптомов постпрандиального дистресс-синдрома.

Не утратил своего значения и препарат тримебутин, который уже несколько лет с успехом применяется в разных странах. Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов различных типов (μ , δ , κ). Действуя на энкефалинергическую систему кишечника на всем его протяжении, препарат снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника, оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое — при гиперкинетических. Тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, повышая секрецию мотилина и снижая уровень гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида.

При спастических состояниях показано назначение спазмолитических препаратов, и прежде всего — миотропного спазмолитика мебеверина (дюспаталина). Он блокирует натриевые каналы клеточной мембраны миоцита, в связи с чем нарушается поступление в клетку ионов натрия и кальция. Вследствие этого замедляются процессы фосфорилирования миозина и уменьшается сила мышечного сокращения. Препарат устраняет спазм без влияния на нормальную перистальтику кишечника, не обладает антихолинэргическим действием и поэтому не вызывает таких неблагоприятных реакций, как сухость во рту, нарушения зрения, тахикардия, задержка мочи, запоры.

Больным с синдромом боли в эпигастриальной области и с повышенной секрецией соляной кислоты показано назначение антисекреторных препаратов. В настоящее время из антисекреторных препаратов наиболее эффективными при ФД считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП): омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол — и блокаторы H2-рецепторов гистамина: ранитидин, фамотидин. Следует учитывать, что антисекреторные препараты эффективны прежде всего при синдроме боли в эпигастриальной области (язвенноподобный вариант) и значительно менее значимы при постпрандиальном дистресс-синдроме. Прием ИПП оказался более эффективным в лечении этих больных по сравнению с применением блокаторов H2-рецепторов гистамина [20].

При сочетании ФД с ГЭРБ антисекреторные препараты являются обязательными в схеме лечения заболевания. Показано назначение и антацидных препаратов.

Для борьбы с инфекцией *H. pylori* применяются определенные схемы антибактериальной терапии. Схема эрадикации первой линии включает в себя сочетание ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1000 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия, являющаяся схемой второй линии, состоит из ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклина (500 мг 4 раза в сутки), метронидазола (500 мг 3 раза в сутки), висмута трикалия дигидрата (120 мг 4 раза в сутки). Возможна квадротерапия без препарата висмута, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитроми-

цин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 3 раза в сутки).

Если в клинической картине ФД ведущими являются жалобы на чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, положительный эффект оказывает назначение ферментных препаратов (креон, панзинорм, фестал и др.).

Обязательным компонентом терапии ФД является нормализация вегетативного статуса и психоэмоционального состояния. Применение психотропных препаратов, и в первую очередь антидепрессантов, используется в качестве вторичной или дополнительной терапии этого заболевания.

Антидепрессанты стимулируют моноаминергическую активность коры головного мозга за счет торможения обратного захвата моноаминов. При этом различают препараты, которые избирательно и неизбирательно угнетают обратный захват моноаминов. К группе препаратов, неизбирательно угнетающих обратный захват моноаминов, относятся трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.) и антидепрессанты тетрациклической структуры (мапротилин, миансерин, амоксапин и др.). Антидепрессанты этой группы ингибируют обратный захват разных нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина). Антидепрессанты нового поколения, избирательно ингибирующие обратный захват серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, тразадон), не вызывают холинолитических, кардиотоксиче-

ских и других неблагоприятных реакций, характерных для классических трициклических антидепрессантов.

Проведенный сравнительный анализ показал, что трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, дают более благоприятные результаты в лечении ФД, чем избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина [8].

В заключение хочется отметить, что ФД является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого принимают участие многочисленные факторы. Лечение должно быть комплексным, направленным на основные причины его развития у каждого конкретного больного.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарность

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА

1. EL-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:643-54. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01897.x
2. Mahadeva S, Goch K. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2661-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466-79. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
5. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:378-88. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x
6. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
7. McQuaid KR. Dyspepsia. In: Feldman et al, ed. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo; 2002. P. 102-18.
8. Tally N, Ford A. Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373:1853-63. doi: 10.1056/NEJMr1501505
9. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Лапина ТЛ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;(3):80-92 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Lapina TL, et al. The Russian Gastroenterological Association Clinical Guidelines: diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2012;(3):80-92 (In Russ.)].
10. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* 2014;63:1972-8. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306084
11. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada J-R. Antrofundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2003;124:1202-29. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00287-7
12. O'Morain C. Role of Helicobacter pylori in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2677-80. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2677
13. Talley NJ, Janssens L, Lauritsen K, et al. Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br Med J.* 1999;318:833-7. doi: 10.1136/bmj.318.7187.833
14. Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection. *Gastroenterology.* 2009;21(9): 27. doi: 10.1186/1471-230X-9-27
15. Holtmann G, Talley NJ. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London; 2000. 88 p.
16. Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G309-G315. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2002
17. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorder. *Mayo Clin. Proc.* 2000;122:907-12. doi: 10.4065/75.9.907
18. Buonavolonta R, Goccorullo P, Boccia G, et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2008;57 Suppl. II:A3.
19. Boekema PJ, van Dam EF, Bots ML, et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general Dutch population. DDW – New Orleans; 1998. Abstract A1070.
20. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127:1329-37. doi: 10.1053/j.gastro.2004.08.026

Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее

Каратеев А.Е.

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

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

Контакты:

Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:

Andrey Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 20.01.20

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) Румалон — популярное инъекционное средство для лечения остеоартрита (ОА). ГПК был одним из первых в мире препаратов, разработанных для фармакотерапии этого заболевания. Он прошел серьезную проверку эффективности и безопасности в ходе серии международных плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. Большинство из них показали хороший терапевтический потенциал ГПК. В последние годы в России было выполнено несколько открытых исследований, подтверждающих способность ГПК существенно уменьшать интенсивность боли и улучшать функцию у пациентов с ОА коленного сустава и хронической неспецифической болью в спине. Все работы, в которых проводилось изучение ГПК, показали хорошую переносимость этого препарата и отсутствие серьезных осложнений, в том числе при его многолетнем использовании.

Ключевые слова: остеоартрит; гликозаминогликан-пептидный комплекс; Румалон; эффективность; безопасность; структурно-модифицирующее действие.

Для ссылки: Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):91-96.

GLYCOSAMINOGLYCAN-PEPTIDE COMPLEX IN THE TREATMENT OF KNEE AND HIP OSTEOARTHRITIS: FROM THE PAST TO THE FUTURE

Karateev A.E.

The glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) Rumalon is a popular injectable drug used to treat osteoarthritis (OA). GPC was one of the world's first drugs designed for the pharmacotherapy of this disease. The drug has been rigorously tested for efficacy and safety in a series of international placebo-controlled randomized trials. Most of them showed the good therapeutic potential of GPC. Several open-labelled studies have recently been underway in Russia, confirming the ability of GPC to significantly reduce the intensity of pain and to improve function in patients with knee OA and chronic nonspecific back pain. All investigations of GPC demonstrated its good tolerance and the absence of serious complications, as well as when this medication was used for a long time.

Keywords: osteoarthritis; glycosaminoglycan-peptide complex; Rumalon; efficacy; safety; structurally modifying effect.
For reference: Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):91-96 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2020-91-96

Лекарственная терапия остеоартрита (ОА), самого распространенного хронического заболевания суставов, — одна из наиболее актуальных и обсуждаемых среди мирового медицинского сообщества тем [1]. До настоящего времени ведущие российские и зарубежные эксперты дискутируют о терапевтической ценности различных классов фармакологических средств и конкретных лекарственных препаратов, предлагаемых для лечения этой болезни. Прежде всего это касается SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, медленно действующих симптоматических препаратов для лечения ОА — МДСП). Мнения, высказываемые в отношении данной лекарственной группы, нередко носят полярный характер — от признания их основным классом «базисных» средств при ОА до полного отрицания их эффективности и целесообразности использования в современной медицине [1–3].

Следует отметить, что любые суждения о лекарственных препаратах должны основываться на четких данных об их лечебном действии и безопасности, полученных в ходе клинических испытаний, а также при анализе опыта их использования в реальной клинической практике.

Именно с этой позиции мы предлагаем рассмотреть терапевтический потенциал популярного в нашей стране препарата — гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК), который предлагается для лечения ОА как симптоматическое и структурно-модифицирующее средство. ГПК был разработан швейцарской компанией Robapharm A.G. (впоследствии — подразделение фирмы Pierre Fabre) в 1963 г. и вошел в медицинскую практику под названием «Румалон». ГПК представляет собой экстракт хрящей, надкостницы и костного мозга телят до 6 мес, у которых отсутствуют заболевания вирусной, прионовой, бактериальной и микоплазменной этиологии. ГПК содержит комплекс гликозаминогликанов: хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хон-

дроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%) и кератан-сульфат (4,0%). Препарат предназначен для внутримышечного (в/м) введения и обладает комплексным действием — он снижает воспалительный процесс в тканях сустава, в том числе блокируя действие интерлейкина 1, ингибирует активность протеолитических ферментов, повышает синтез сульфатированных мукополисахаридов и подавляет апоптоз хондроцитов [4–10].

ГПК в течение нескольких десятилетий активно применялся для лечения ОА в странах Европы, Советском Союзе, а затем России и СНГ. В настоящее время Румалон производится на территории Евросоюза по технологии швейцарской компании Robapharm A.G. в соответствии с Европейским и Российским стандартами GMP. Начиная с 60-х годов XX в. была проведена серия двойных слепых рандомизированных клинических испытаний и открытых наблюдательных исследований ГПК, в которых оценивалось его обезболивающее и структурно-модифицирующее действие [5]. R.D. Altman, один из ведущих экспертов по проблеме ОА и создатель диагностических критериев этого заболевания, принятых Американской коллегией ревматологов в 1986 г., уделил ГПК важное место в своем обзоре, посвященном оценке структурно-модифицирующих препаратов при ОА [11].

За годы, минувшие после повторного появления ГПК на российском фармакологическом рынке, в нашей стране было проведено несколько клинических исследований данного препарата. В связи с этим представляется важным оценить как прежний, так и новый опыт использования ГПК.

Используя поисковые системы PubMed, Medline и Google, мы выделили ряд наиболее крупных и хорошо организованных РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность ГПК.

Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса

Имеется как минимум пять хорошо организованных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), в которых ГПК сравнивался с плацебо (ПЛ) при длительном сроке наблюдения: от 12 мес до 16 лет [12–16]. Во всех исследованиях оценивалось симптоматическое действие ГПК — уменьшение боли, улучшение функции и общего самочувствия больных ОА коленного сустава (КС) или тазобедренного сустава (ТБС). Кроме этого, в двух работах [15, 16] изучалось структурно-модифицирующее действие этого препарата по динамике рентгенологической картины.

Данные этих исследований представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы, в трех из цитированных работ было показано значимое анальгетическое действие ГПК, достоверно превышающее действие ПЛ. В работе E. Adler и соавт. [12] критерием оценки действия изучаемого лекарства было число больных ОА КС с улучшением состояния, которое оценивалось по динамике субъективных и объективных симптомов (к сожалению, детальная оценка этих параметров в статье не приводится). Было показано, что улучшение состояния в группе ГПК отмечалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ: соответственно 64 и 29% ($p < 0,05$). При этом среди больных с улучшением на фоне приме-

нения ГПК результат лечения оценили как «отличный» 20,6%, «хороший» — 65,5%, «умеренный» — 13,8%; в контрольной группе — 0; 25 и 75% соответственно. В работе G. Katona [13] у больных ОА КС через 2 года терапии в группе ГПК отмечалась четкая тенденция к более значимому уменьшению боли в покое, ночью и при движении, в сравнении с ПЛ.

R. Gramajo и соавт. [14] сравнили результаты применения ГПК и ПЛ у 32 больных ОА КС и 30 больных ОА ТБС. В обеих подгруппах активная терапия демонстрировала статистически значимое уменьшение выраженности боли в ночное и дневное время, в сравнении с ПЛ.

Самым продолжительным и, вероятно, наиболее значимым исследованием лечебного потенциала ГПК стала работа V. Reiholec и M. Kralova [15]. Эти ученые в течение 16 лет наблюдали группу из 224 больных ОА ТБС, половина из которых дважды в год получали стандартный курс из 25 в/м инъекций ГПК, а половина — ПЛ, в качестве которого применялся раствор витамина B_{12} . В качестве основного критерия оценки симптоматического действия препарата было выбрано число недель в течение года, когда больные испытывали выраженную боль в суставах. Здесь ГПК оказался значительно эффективнее ПЛ: так, если исходно (первый год наблюдения) число недель «с болью» составляло в основной и контрольной группах в среднем 17,5 и 16,7, то через 10 лет — 6,9 и 16,1 соответственно ($p < 0,05$). Значимо снизилось и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): через 10 лет наблюдения среднее число «ацетилсалициловых единиц», использованных больными (расчетный параметр, который применялся в данном исследовании) составило 3,6 и 5,7 соответственно ($p < 0,05$).

Исследование K. Pavelka и соавт. [16] не показало преимущества ГПК над ПЛ в отношении симптоматического эффекта. К сожалению, авторы этой работы были «нацелены» в основном на определение структурно-модифицирующего действия ГПК и уделили вопросу динамики основных симптомов ОА существенно меньше внимания. В статье приведены лишь данные по индексу Лекена исходно и через 5 лет наблюдения, причем конкретные цифры представлены только для ОА КС, но не для ОА ТБС. Следует также отметить, что пациенты в этом исследовании получали меньшие курсы ГПК, чем в других работах, — по 15 в/м инъекций вместо стандартных 25.

Работа V. Reiholec и M. Kralova [15] стала веским аргументом в пользу структурно-модифицирующего действия ГПК. Рентгенологическое прогрессирование, которое оценивалось по изменению стадии ОА (по Kellgren—Lowrence), в группе ГПК было достоверно меньше, чем в группе ПЛ. Однако наиболее важным фактом стало достоверное различие между основной и контрольной группой по эпизодам тотального эндопротезирования (ТЭ) ТБС. Ведь необходимость оперативного вмешательства рассматривается как однозначный показатель неблагоприятного исхода ОА и следствие неуклонного прогрессирования этого заболевания. Так, число эпизодов ТЭ ТБС в группе ГПК составило 6, а в группе ПЛ — 17 ($p < 0,05$).

Исследование K. Pavelka и соавт. [16] не выявило достоверного различия в структурно-модифицирующем действии ГПК и ПЛ. Однако следует отметить, что в этой ра-

Таблица 1 Данные плацебоконтролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности ГПК

Исследование	Число больных			Анальгетический эффект Эффект	Структурно-модифицирующий эффект	НР
	активная терапия	ПЛ	Длительность			
Adler E. и соавт., 1970, ОА КС [12]	55	51	12 мес	Доля больных с улучшением: 64% vs 29% (p<0,05)	Не оценивался	1 случай крапивницы в группе ГПК, «выпадение» больных: 18,2% vs 19,6%
Katona G., 1987, ОА КА [13]	25	25	24 мес	Доля больных через 96 нед: с отсутствием боли в покое – 100% vs 83%, ночью – 94,4% vs 72,2%; отсутствие/слабая боль при движении – 66,7% vs 38,9% (отличие недостоверно)	Не сравнивался между группами	Не было серьезных НР; «выпадение» больных: 28% vs 44%
Gramajo R. и соавт., 1989, ОА КС [14]	13	19	24 мес	Динамика боли (ВАШ 10 см): ночная – с 2,8±1,8 до 0,8±0,8 см vs с 3,3±1,9 до 2,2±1,7 см (p<0,01); дневная – с 5,2±1,6 до 1,3±1,2 см vs с 5,2±1,3 до 3,0±1,9 см (p<0,01)	Не оценивался	НР 0 vs 16,7%
Gramajo R. и соавт., 1989, ОА ТБС [14]	19	11	24 мес	Динамика боли (ВАШ 10 см): ночная – с 2,4±2,9 до 0,4±0,69 см vs с 2,1±1,6 до 1,9±0,8 см (p<0,001); дневная – с 4,5±1,1 до 1,3±1,2 см vs с 5,0±1,2 до 3,1±1,2 см (p<0,01)		
Reiholec V. и соавт., 1984, ОА ТБС [15]	112	112	16 лет	Суммарная продолжительность боли в течение года на 10-й год наблюдения: 6,9 vs 16,1 нед (p<0,05)	Увеличение доли больных с III–IV ст. по Kellgren–Lowrence: с 53,6 до 62,6% vs с 53,6 до 81,9% (p<0,05); число больных, которым проведено ТЭ ТБС: 6 vs 17 (p<0,05)	Не отмечены
Pavelka K. и соавт., 2000, ОА КС [16]	138	139	5 лет	Снижение индекса Лекена: 0,56±0,31 vs 1,53±0,32 (p=0,04); нет разницы в приеме НПВП (p=0,62)	Изменение РСЦ: -0,37±0,08 мм vs -0,42±0,08 мм (p=0,68); доля больных с прогрессией ≥0,5 мм 36% vs 31% (p>0,05); число больных, которым проведено ТЭ КС: 2 vs 0 (НД)	НР: 14,5% vs 15%; «выпадение» больных: 8,5% vs 8%
Pavelka K., 2000, ОА ТБС [16]	58	59		Снижение индекса Лекена: нет различия (данные не приведены); нет разницы в приеме НПВП (p=0,62)	Изменение РСЦ: -0,21±0,08 vs -0,22±0,08 мм (p=0,53); доля больных с прогрессией ≥0,5 мм 24% vs 62%; число больных, которым проведено ТЭ ТБС: 4 vs 3 (НД)	

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, НР – неблагоприятные реакции, РСЦ – размер суставной щели, НД – недостоверно.

боте большинство пациентов с ОА КС исходно имели выраженную (III и IV) рентгенологическую стадию по Kellgren–Lowrence: 65% в группе ГПК и 70% в группе ПЛ. Едва ли в этой ситуации можно было ожидать серьезного успеха фармакотерапии. Что касается пациентов с ОА ТБС, то здесь ГПК демонстрировал явное преимущество над ПЛ в отношении значительной прогрессии заболевания (изменение РСЦ на 0,5 мм и более): доля лиц с данной патологией составила 24 и 62% соответственно. По всей видимости, лишь небольшое число пациентов в исследуемых группах не позволило отметить значимость отличия по этому показателю.

Российские исследования эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса

Российские работы, посвященные изучению терапевтического потенциала ГПК при ОА (табл. 2), носили открытый характер и не предусматривали сравнение с ПЛ. Так, в 1997 г. были опубликованы результаты трехлетнего исследования Л.И. Алексеевой и соавт. [17], в котором проводилось сравнение динамики клинических проявлений и рентгенологического прогрессирования

ОА КС у 80 больных, получавших ГПК, и 20 больных, составлявших контрольную группу (стандартное лечение ОА). Было показано достоверное преимущество ГПК, причем по выраженности боли в ночное время статистически значимое отличие между группами было отмечено уже через 6 мес после начала терапии. Статистически значимое отличие между группами по ряду других симптомов ОА и динамике индекса Лекена было зафиксировано через 1,5 года наблюдения. Таким образом, ГПК оказывал существенное симптоматическое действие. В итоге большинство пациентов в группе активной терапии к концу периода наблюдения отметили улучшение состояния, в сравнении с исходным уровнем.

Большой интерес представляет исследование Л.И. Алексеевой и соавт. [18], посвященное изучению эффективности ГПК при хронической неспецифической боли в спине (ХНБС). Как известно, большая часть случаев ХНБС, особенно у лиц старших возрастных групп, связана с ОА фасеточных суставов или дегенеративно-дистрофическими изменениями позвонков и межпозвоночных дисков. Это оправдывает применение при данной патологии ГПК как обезболивающего и противовоспалительного

Таблица 2 Данные российских исследований эффективности и безопасности ГПК

Исследование	Дизайн исследования	Число больных	Длительность	Результаты	НР
Алексеева Л.И. и соавт., 1997 [17]	Открытое проспективное контролируемое исследование: курсы ГПК 2 раза в год; больные ОА КС	Группа ГПК (n=80) Контроль (n=20)	3 года	Индекс Лекена через 1, 2 и 3 года наблюдения: 2,7 vs 4,5 (НД), 1,2 vs 4,3 (p<0,05), 0,3 vs 4,5 (p<0,05); боль в ночное время через 6 мес: 0,4 vs 0,8 (p<0,05); число больных с улучшением через 3 года: 87% vs 0%	1 случай крапивницы в группе ГПК, «выпадение» больных: 10 vs 8
Алексеева Л.И. и соавт., 2018 [18]	Открытое проспективное исследование; больные с ХНБС	Группа 1 (n=61): монотерапия ГПК Группа 2 (n=30): ГПК+НПВП	3 мес	Уменьшение боли (мм ВАШ): группа 1 – в среднем с 60 до 24, группа 2 – в среднем с 62 до 29; уменьшение индекса Роланда–Морриса: группа 1 – в среднем с 10,5 до 5,0, группа 2 – в среднем с 10,5 до 4,5. Во всех случаях различия динамики между 1-м и 4-м визитом достоверны (p<0,05), между группами недостоверны	НР не отмечены
Наумов А.В. и соавт., 2018 [19]	Открытое проспективное исследование; больные ОА КС с коморбидностью (индекс Чарлстона 1,65±0,92)	n=50	6 мес	Уменьшение боли (мм ВАШ): в среднем с 63,6 до 29,3, уменьшение индекса WOMAC боль: в среднем с 148,5 до 49,2	Боли в месте инъекции у 8%; серьезных НР не отмечено
Каратеев А.Е. и соавт., 2018 [20]	Открытое проспективное исследование; больные ОА КС с предшествующей неэффективностью терапии	n=112	3 мес	Уменьшение боли (мм ВАШ): в среднем с 59,9±15,4 до 39,2±16,1 (p<0,001), индекса WOMAC боль с 236,5±94,7 до 148,6±82,4 (p<0,001). Прекращение приема НПВП – у 31,7% больных	Боли в месте инъекции у 1 пациентки, крапивница – у 1 пациентки

Примечание. WOMAC – Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index.

средства. В данной работе ГПК использовался для монотерапии или в комбинации с коротким курсом НПВП (мелоксикам). Независимо от назначенной терапии, было отмечено существенное и достоверное уменьшение выраженности боли и улучшение функции позвоночника, причем снижение интенсивности болевых ощущений наблюдалось уже во время курса инъекций ГПК (через 2 нед) и затем линейно нарастало. Важным аспектом данной работы стала оценка динамики боли, связанной с невропатической составляющей, которая определялась с помощью стандартного опросника DN4. Было показано, что терапия ГПК приводила к существенному уменьшению значения DN4: в группе 1 он снизился с 4,0 до 1,5, в группе 2 – с 4,5 до 1,5 (в обеих группах различие между визитами достоверно; p<0,05).

Работа А.В. Наумова и соавт. [19] посвящена актуальной теме выбора фармакотерапии ОА у пациентов с серьезными коморбидными заболеваниями. Наличие сопутствующей патологии, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы (ССС), существенно затрудняет ведение больных ОА – в частности, ограничивает использование НПВП, наиболее популярных обезболивающих средств. Применение в этой ситуации ГПК, обладающего хорошим анальгетическим потенциалом при отсутствии негативного влияния на ССС, может быть приемлемым решением проблемы контроля основных симптомов ОА у пациентов, имеющих серьезный коморбидный фон. В данном исследовании одним из критериев включения было наличие коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (62%), ишемическая болезнь сердца (6%), сахарный диабет (6%), цереброваскулярная патология (6%), ожирение (50%). В ходе наблюдения было отмечено значительное уменьшение боли и нарушения функции суставов. При этом анальгетический эффект ГПК развивался очень быстро – значимое уменьшение боли наблюдалось в среднем через 25,5 дня после начала лечения. Кроме этого, после проведения курса ГПК было выявлено снижение системной воспа-

лительной активности – через 3 мес уровень С-реактивного белка уменьшился на 39,8%. Очень важно, что на фоне лечения ГПК не было обострения коморбидных заболеваний.

В работе А.Е. Каратеева и соавт. [20] исследовалась возможность применения ГПК у больных ОА, не имевших «ответа» на пероральные МДСП и испытывающих выраженные боли, несмотря на регулярный прием НПВП. Было показано, что курс ГПК обеспечивает существенное улучшение – снижение выраженности боли (по ВАШ) на 34,6±16,2% и улучшение функции суставов (WOMAC функция) на 30,0±17,1% через 3 мес после начала терапии. Также было отмечено значимое сокращение потребности в НПВП, что отражает выраженность анальгетического действия ГПК.

Оценка безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса

Во всех приведенных выше работах была отмечена хорошая переносимость ГПК: НР возникали редко и носили локальный характер (боль в области инъекции и кожные аллергические реакции). Серьезных осложнений, в том числе системных, не было зафиксировано ни в одной работе.

Вообще ГПК зарекомендовал себя как лекарство с благоприятным профилем безопасности. Хотя в мировой литературе имеются публикации с описанием серьезных НР на фоне использования ГПК, эти сообщения единичны, а наличие связи между развитием осложнений и ГПК в каждом конкретном случае представляется сомнительным. Во всех наблюдениях (нам удалось найти всего три) пациенты одновременно с курсом ГПК принимали другие лекарства, способные вызвать опасные НР, а также имели серьезную коморбидную патологию [21–23].

Важно отметить, что, по официальным данным производителя препарата, к 1989 г. ГПК получали ежегодно до миллиона пациентов в мире. При этом частота НР

(преимущественно кожных) составляла 3–4 случая на 100 тыс. пациентов в год. Серьезные НР не наблюдались даже на фоне многолетнего повторного применения курсов ГПК [24].

В работе V. Rejholes и M. Kravola [15] – при условии тщательного контроля, который осуществляли ученые, – не было отмечено ни одного осложнения, которые они могли связать с использованием ГПК. При этом каждый из больных получил за период наблюдения в среднем 700 в/м инъекций, а общее число в/м инъекций, проведенных всем пациентам в основной и контрольной группах, составило около 80 тыс. (!). Авторы пишут, что «за все время не было ни одного инцидента, который прервал бы лечение Румалоном из-за непереносимости, будь то субъективной или объективной» («...das es während der ganzen Zeit zu keinem Zwischenfall gekommen ist, der die Behandlung mit Rumalon wegen Unverträglichkeiten, seien es subjektive oder objektive, unterbrochen hätte») [15].

В 5-летнем исследовании K. Pavelka и соавт. [16] переносимость ГПК также была хорошей и не отличалась от таковой ПЛ. Так, число местных осложнений составило 8 и 10 случаев соответственно. Более того, в группе ГПК было меньше эпизодов болезненности после в/м инъекции, чем при использовании ПЛ: 5 и 19 случаев соответственно. Не было различий в развитии кардиоваскулярных осложнений (4 и 5 пациентов), онкологических заболеваний (3 и 3 пациента) и летальных исходов (7 и 6 пациентов). При этом суммарное число в/м инъекций ГПК, проведенных пациентам из группы активной терапии, составило около 27 тыс.

Общее число в/м инъекций ГПК в 4 российских исследованиях составило более 18 тыс. При этом суммарно было отмечено лишь 7 эпизодов локальных НР – боли в месте инъекции и аллергических реакций, т. е. 1 случай на 2500 введений препарата.

Заключение

ГПК (Румалон) – один из первых в мире препаратов, специально созданных для лечения ОА. Он прошел многоплановую проверку в ходе серии международных РКИ, оценивавших его эффективность и безопасность при ОА КС и ОА ТБС в условиях длительного периода наблюдения – от 12 мес до 16 лет. Суммарно в приведенных выше исследованиях зарубежных авторов участвовало 420 больных, получавших ГПК, и 416 – плацебо. К сожалению,

различия в критериях оценки эффекта и неполные данные, приведенные в литературных источниках 70–80-х годов прошлого века, не позволяют провести полноценный метаанализ результатов этих работ. Тем не менее большинство авторов отметили высокий анальгетический потенциал этого препарата и все – весьма благоприятный профиль безопасности.

В двух работах [15, 16] детально рассматривался структурно-модифицирующий эффект ГПК. В обоих исследованиях было показано преимущество ГПК над ПЛ в плане замедления рентгенологического прогрессирования ОА ТБС.

Российские исследования ГПК (суммарно 333 пациента) носили открытый характер и в силу этого факта, с точки зрения критериев классической «доказательной медицины», могут рассматриваться как умеренное по значимости подтверждение лечебного потенциала ГПК. В этих работах на фоне курсового использования ГПК было показано существенное улучшение состояния пациентов – в частности, уменьшение боли от 34,5% [18] до 60% [18].

И РПКИ, выполненные зарубежными авторами, и отечественные исследования показывают очень низкую частоту НР, а также отсутствие системных осложнений на фоне курсового, в том числе очень длительного, применения ГПК. Это позволяет говорить о возможности использования ГПК у больных ОА с серьезными и множественными коморбидными заболеваниями.

Несомненно, для выявления новых возможностей применения ГПК перспективны исследования, выполненные по современным стандартам «доказательной медицины». Тем не менее на основании уже имеющихся данных можно сделать вывод о серьезной доказательной базе эффективности и безопасности ГПК и целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика и лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
2. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
3. DiNubile N. Glucosamine and Chondroitin Sulfate: What Has Been Learned Since the Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial. *Orthopedics*. 2018 Jul 1;41(4):200-7. doi: 10.3928/01477447-20180511-06. Epub 2018 May 18.
4. Wagenhaeuser FJ, Jasinski B, Weigel W. The action of Rumalon, an extract of cartilage and bone marrow: experimental and clinical investigation. *Arch Internat Rheumatol*. 1963 Dec;6:463-78.
5. Насонова ВА. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2001;(3):157-62 [Nasonova VA. Diagnosis and treatment of elderly patients suffering from manifest osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;(3):157-62 (In Russ.)].
6. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific igG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):448-54.
7. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). *Arthritis Rheum*. 1991;34:304-13. doi: 10.1002/art.1780340308

8. Vignon E, Martin A, Mathieu P, et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):383-8. doi: 10.1007/BF02114400
9. Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Curr Ther Res*. 1988;43:588-99.
10. Annefeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol*. 1987 Sep;6(3):340-9. doi: 10.1007/BF02206832
11. Altman RD. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S69-76. doi: 10.1016/j.joca.2003.09.011
12. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(1):6-11. doi: 10.3109/03009747009165349
13. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin*. 1987;10(9):625-33. doi: 10.1185/03007998709112416
14. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE, et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(6):366-73. doi: 10.1185/03007998909110137
15. Rejholec V, Kralova M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Akt Rheumatol*. 1984;9:139-48. doi: 10.1055/s-2008-1048133
16. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep;8(5):335-42. doi: 10.1053/joca.1999.0307
17. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив*. 1997;(5):64-6 [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Primenenie Rumalona pri gonartroze. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1997;(5):64-6 (In Russ.)].
18. Алексеева ЛИ, Бельская ГН, Каракулова ЮВ и др. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. *Manage Pain*. 2018;(2):3-7 [Alekseeva LI, Bel'skaya GN, Karakulova YuV, et al. The possibilities of the pathogenetic treatment of chronic back pain. *Manage Pain*. 2018;(2):3-7 (In Russ.)].
19. Наумов АВ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Ховасова НО. Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС). *Лечащий врач*. 2018;(7):2-7 [Naumov AV, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Khovasova NO. Efficacy and safety of the glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of exacerbations of chronic pain in osteoarthritis of the knee joints in comorbid patients (results of the DARTS observation program). *Lechashchii Vrach*. 2018;(7):2-7 (In Russ.)].
20. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Лила АМ и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51-7 [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57
21. Berg PA, Kaboth U, Becker EW, Klein R. The analysis of a severe side effect of a cartilage-protective agent by immunological studies. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992 Oct 16;117(42):1589-93. doi: 10.1055/s-2008-1062480
22. Dü rk H, Haase K, Saal J, et al. Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1989 Mar 18;1(8638):614. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91636-X
23. Glogner P, Berg PA, Becker EW. Side effects of a cartilage extract. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989 Feb 24;114(8):319.
24. Schacht E, Roetz R. Answer: Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1989 Apr 29;1(8644):963. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92547-6

Использование хондропластики I плюснефалангового сустава по технике аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза для лечения пациентов с hallux rigidus: ближайшие результаты

Нурмухаметов М.Р., Макаров М.А., Бялик Е.И., Бялик В.Е., Нестеренко В.А.

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

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

Контакты:

Максим Ринатович Нурмухаметов;
nurmi91@mail.ru

Contact:

Maksim Nurmukhametov;
nurmi91@mail.ru

Поступила 08.10.19

В настоящее время существует множество различных способов хирургического лечения hallux rigidus, таких как хейлэктомия, укорачивающие остеотомии I плюсневой кости (ПК), гемартропластика, эндопротезирование и артродез I плюснефалангового сустава (ПФС), и все они имеют как достоинства, так и недостатки. На сегодняшний день не существует единого подхода к выбору тактики хирургического лечения hallux rigidus. Известно, что при наличии костно-хрящевых дефектов в коленном, тазобедренном и голеностопном суставах довольно успешно применяется техника аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis – AMIC).

Цель исследования – изучить ближайшие результаты хондропластики I ПФС, выполнявшейся с помощью техники AMIC у пациентов с hallux rigidus.

Материал и методы. К настоящему времени в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» хондропластика I ПФС по технике AMIC выполнена 9 пациентам с hallux rigidus. У одной пациентки она проведена с обеих сторон, соответственно, всего выполнено 10 вышеуказанных операций. Средний возраст пациентов – $42,2 \pm 19,5$ года (от 20 лет до 71 года). При обследовании определяли объем движений в I ПФС, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); состояние стопы по шкале AOFAS; функциональный индекс стопы (FFI); функциональное состояние стопы и голеностопного сустава по ВАШ (VAS FA). Все пациенты до операции испытывали значительное ограничение движений в I ПФС. Медиана объема движений в I ПФС составила 20° , боли по ВАШ – 70 мм, AOFAS – 52, FFI – 6,4, VAS FA – 4,1. Хондропластика I ПФС осуществлялась по технике AMIC с использованием коллагеновых матриц Chondro-Gide и Aescular Novocart Basic. Результаты проведенного хирургического лечения оценивались через 3, 6 и 12 мес после операции.

Результаты и обсуждение. Уже через 3 мес после операции отмечено выраженное значимое уменьшение боли в I ПФС. Ее медиана снизилась с 70 до 27,5 мм. Положительная динамика наблюдалась и через 6 мес – медиана боли составила 10 мм. К концу первого года наблюдения она осталась на уровне 10 мм. Через 3 мес после операции медиана AOFAS увеличилась с 52 до 78,5, через 6 мес – до 90, а через 12 мес осталась на том же уровне. Через 3 мес после хондропластики медиана индекса FFI снизилась с 6,4 до 2,3, через 6 мес – до 1,1, а через 12 мес – до 0,8. Через 3 мес после хондропластики медиана VAS FA составила 8,1, через 6 мес – 9,3, а через 12 мес – 9,6. Объем движений в I ПФС через 3 мес после операции также значительно увеличился: его медиана с 20° возросла до 60° , через 6 мес она составила 65° , а через год увеличилась до $67,5^\circ$. У наших пациентов хондропластика I ПФС по технике AMIC обеспечивала положительную динамику, которая была максимальной через 3 мес после операции: медиана боли по ВАШ снижалась на 42,5 мм, AOFAS увеличивалась на 26,5, FFI – на 2,1, VAS FA – на 4,0. Также большое значение имеет увеличение объема движений в I ПФС, медиана которого через 3 мес увеличилась на 40° . Положительная динамика сохраняется и спустя 6 мес после операции. В этот период наблюдается дальнейшее уменьшение медианы боли по ВАШ на 17,5 мм, увеличение медианы AOFAS на 12,5, FFI – на 1,2, а также VAS FA на 1,2. После 12 мес наблюдения достигнутое улучшение сохранялось, однако количество наблюдений на данном этапе не позволяет провести адекватную статистическую обработку.

Заключение. Ближайшие результаты проведенных операций показали, что хондропластика I ПФС с использованием коллагеновой матрицы может являться довольно эффективным методом хирургического лечения, позволяющим купировать боль и существенно улучшить качество жизни пациентов, страдающих hallux rigidus. Дать более полную оценку эффективности хондропластики I ПФС по технике AMIC позволит изучение среднесрочных и отдаленных результатов.

Ключевые слова: I плюснефаланговый сустав; hallux rigidus; хондропластика; AMIC.

Для ссылки: Нурмухаметов МР, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Использование хондропластики I плюснефалангового сустава по технике аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза для лечения пациентов с hallux rigidus: ближайшие результаты. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):97-101.

USE OF FIRST METATARSOPHALANGEAL JOINT CHONDROPLASTY WITH THE AUTOLOGOUS MATRIX-INDUCED CHONDROGENESIS TECHNIQUE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HALLUX RIGIDUS: IMMEDIATE RESULTS
Nurmukhametov M.R., Makarov M.A., Byalik E.I., Byalik V.E., Nesterenko V.A.

Currently, there are a lot of different surgical treatments for hallux rigidus, such as cheilectomy; first metatarsal osteotomies, hemiarthroplasty, arthroplasty and arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint (MTPJ), and all of them have both advantages and disadvantages. To date, there is no single approach to choosing a method of surgical treatment of hallux rigidus. The autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) technique is known to be quite successfully used for the treatment of osteochondral defects in the knee, hip, and ankle joints.

Objective: to study the immediate results of first MTPJ chondroplasty using the AMIC technique in patients with hallux rigidus.

Subjects and methods. As of now, MTPJ chondroplasty using the AMIC technique has been performed at the Nasonova Research Institute of Rheumatology in the first 9 patients with hallux rigidus. The surgery was made on both sides in one patient; there were accordingly a total of 10 above operations. The patients' mean age was 42.2 ± 19.5 (range 20–71) years. During the examination, the investigators determined the range of motion in the first MTPJ, the intensity of pain on a visual analogue scale (VAS); foot status according to the American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scale; as well as the foot function index (FFI) and the functional condition of the foot and ankle (FA) joints according to VAS-FA. Prior to surgery, all the patients experienced significantly restricted motions in the first MTPJ. The median range of motion in the first MTPJ was 20° ; Pain intensity was 70 mm; the AOFAS score was 52; FFI – 6.4; the VAS-FA – 4.1. First MTPJ chondroplasty was performed according to the AMIC technique using the Chondro-Gide and Aesculap Novocart Basic collagen matrices. The results of surgical treatment were assessed at 3, 6, and 12 months postoperatively.

Results and discussion. Just 3 months after surgery, there was a pronounced significant reduction in first MTPJ pain. Its median decreased from 70 to 27.5 mm. After 6 months, there were also positive changes; the median pain was 10 mm. It remained at a level of 10 mm by the end of the first year of the observation. The median AOFAS scores increased from 52 to 78.5 and 90 at 3 and 6 months after surgery, respectively, and remained at the same level at 12 months. The median FFI decreased from 6.4 to 2.3, 1.1, and 0.8 at 3, 6, and 12 months following chondroplasty, respectively. The median VAS-FA scores were 8.1, 9.3, and 9.6 at 3, 6, and 12 months after chondroplasty. At 3 months postoperatively, the range of first MTPJ motion also increased significantly: its median rose from 20° to 60° ; it was 65° at 6 months and increased to 67.5° at 12 months. First MTPJ chondroplasty with the AMIC technique in these patients resulted in positive changes that were maximal at 3 months after the surgery: the median pain decreased by 42.5 mm; AOFAS, FFI, and VAS-FA scores increased by 26.5, 2.1, and 4.0, respectively. Of great importance is also the increase in first MTPJ motion range, the median of which rose by 40° at 3 months. The positive changes also persisted 6 months postoperatively. During this period, there was a further decrease in the median pain by 17.5 mm and increases in the median AOFAS, FFI, and VAS-FA scores by 12.5, 1.2, and 1.2, respectively. At 12 months of the follow up, the achieved improvement remained; however, the number of observations at this stage does not allow for adequate statistical analysis.

Conclusion. The immediate results of the performed operations showed that first MTPJ chondroplasty using a collagen matrix can be a rather effective surgical treatment that makes it possible to relieve pain and to significantly improve quality of life in patients with hallux rigidus. A more complete evaluation of the efficiency of first MTPJ chondroplasty using the AMIC technique will be provided by studying the medium-term and long-term outcomes of the surgery.

Keywords: first metatarsophalangeal joint; hallux rigidus; chondroplasty; autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC).

For reference: Nurmukhametov MR, Makarov MA, Byalik EI, et al. Use of first metatarsophalangeal joint chondroplasty with the autologous matrix-induced chondrogenesis technique for the treatment of patients with hallux rigidus: immediate results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):97-101 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-97-101

Hallux rigidus – заболевание, которое характеризуется болью, усиливающейся при ходьбе, скованностью в I плюснефаланговом суставе (ПФС) и снижением объема движений в нем, в особенности тыльного сгибания. Hallux rigidus является вторым по частоте после вальгусной деформации I пальца патологическим состоянием стопы и встречается, по разным данным, у 2,5–10% взрослого населения [1, 2]. В настоящее время существует множество различных способов хирургического лечения hallux rigidus, таких как хейлэктомия, укорачивающие остеотомии I плюсневой кости (ПК), гемиартропластика, эндопротезирование и артродез I ПФС, и все они имеют как достоинства, так и недостатки [3–7]. На сегодняшний день не существует единого подхода к выбору тактики хирургического лечения hallux rigidus. Более того, данным заболеванием страдают преимущественно женщины молодого возраста, для которых большое значение имеют хороший объем движений в I ПФС и возможность ношения модельной обуви на каблуках, а следовательно, в данном случае мы также ограничены в выборе метода хирургического лечения. В свою очередь, известно, что при наличии костно-хрящевых дефектов в коленном, тазобедренном и голеностопном суставах довольно успешно применяется техника аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis – AMIC) [8–10]. В связи с этим нами предложено использование данной техники в лечении пациентов с hallux rigidus.

Цель исследования – изучить ближайшие результаты хондропластики I ПФС, выполнявшейся с помощью техники AMIC у пациентов с hallux rigidus.

Материал и методы

К настоящему времени в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» хондропластика I ПФС по технике

AMIC выполнена 9 пациентам с hallux rigidus (8 женщинам и одному мужчине). У одной пациентки она проведена с обеих сторон; соответственно всего выполнено 10 вышеуказанных операций. Средний возраст пациентов – $42,2 \pm 19,5$ года (от 20 лет до 71 года). При обследовании определялся объем движений в I ПФС; интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – от 0 до 100 мм, где 0 – отсутствие боли, 100 мм – максимальная ее интенсивность; состояние стопы по шкале Американской ассоциации ортопедов стопы и голеностопного сустава (American Orthopedic Foot & Ankle Society – AOFAS) – от 0 до 100 баллов, где 0 – наихудший, 100 – наилучший результат; функциональный индекс стопы (Functional Foot Index – FFI) – от 0 до 10, где 0 – наилучший показатель, 10 – наихудший; функциональное состояние стопы и голеностопного сустава по ВАШ (Visual Analogue Scale Foot and Ankle – VAS FA) – от 0 до 10, где 0 – наихудший показатель, 10 – наилучший.

Все пациенты до операции испытывали значительное ограничение движений в I ПФС (табл. 1). Медиана объема движений в I ПФС составила 20° (min 15° , max 30°), боли по ВАШ – 70 мм (min 50 мм, max 90 мм), AOFAS – 52 (min 39, max 62), FFI – 6,4 (min 2,7, max 7,6), VAS FA – 4,1 (min 2,5, max 7,6).

Для оценки клинико-рентгенологической картины до операции была использована классификация Coughlin и Shurnas (табл. 2).

У трех пациентов была 2-я, у пяти – 3-я (у одной пациентки процесс двусторонний) и у одной – 4-я стадия остеоартрита (ОА) I ПФС.

Хондропластика I ПФС осуществлялась по технике AMIC с использованием коллагеновых матриц Chondro-Gide и Aesculap Novocart Basic. Матрица состоит из колла-

генов I и III типа. Она имеет двуслойное строение с плотной и пористой сторонами. Плотный слой имеет гладкую, непроницаемую для клеток поверхность, препятствующую проникновению мезенхимальных стволовых клеток в полость сустава. Пористый слой состоит из рыхлых коллагеновых волокон, способствующих адсорбции клеток. Матрица изготавливается из свиного коллагена, который через некоторое время после операции резорбируется естественным путем под действием ферментов до свободных аминокислот. В процессе изготовления из коллагена удаляются теполептиды – главные детерминанты антигенности. Поэтому коллагеновая матрица обладает минимальным иммуногенным потенциалом [11].

Операция производилась следующим образом: выполнялся прямой медиальный кожный разрез в проекции I ПФС длиной 4 см с последующей мобилизацией кожи с подкожной жировой клетчаткой, обнажением капсулы сустава и артротомией (рис. 1). Осуществлялось удаление остеофитов с головки I ПК и основания проксимальной фаланги I пальца – хейлэктомия; обрабатывалась зона дефекта хряща на головке ПК до субхондральной кости (рис. 2), выполнялось микрофрактурирование (рис. 3) данного участка с помощью тонкой спицы или шила (расстояние между микроперфорациями – 2–3 мм), и дефект укрывался предварительно подготовленной двуслойной коллагеновой матрицей (рис. 4), которая фиксировалась по краям к неповрежденному хрящу и/или надкостнице с помощью тонких рассасывающихся нитей – PDS, Vicryl или Monosyn 6-0 (рис. 5). При этом матрица накладывалась на дефект пористым слоем к поверхности кости.

Перед укладкой коллагеновая матрица в течение 7 мин выдерживалась в 0,9% растворе натрия хлорида, после чего следовала обрезка матрицы по краю дефекта (рис. 6).



Рис. 1. Остеофиты в области головки плюсневой кости



Рис. 2. Хейлэктомия, удаление остатков поврежденного хряща



Рис. 3. Микрофрактурирование зоны дефекта



Рис. 4. Укладка коллагеновой матрицы



Рис. 5. Фиксация матрицы тонкими рассасывающимися нитями

Таблица 1 Клинические показатели до операции

Номер больного	Возраст пациентов, годы	Боль, мм ВАШ	AOFAS	FFI	VAS FA	Объем движений в I ПФС, градусы
1	22	80	52	6,9	3,2	20
2	27	70	55	6,2	2,8	25
3	25	90	52	7	2,5	20
4	40	80	39	7,6	2,5	15
5	70	70	52	6,5	4,5	30
6	58	60	54	4,3	3,8	30
7	71	70	52	6,5	4,5	15
8	37	50	62	3,7	6,8	20
9	52	50	47	2,7	7,6	20
10	20	90	44	6,3	6,6	15
Медиана	38,5	70	52	6,4	4,1	20

Таблица 2 Классификация Coughlin и Shurnas

Стадия OA I ПФС	Данные рентгенографии	Боль в I ПФС	Подвижность I ПФС
0	Норма	Отсутствует	Движения в полном объеме или незначительное ограничение
1	Минимальное сужение суставной щели	Периодический	Небольшое ограничение
2	Умеренное сужение суставной щели, формирование остеофитов	Более постоянный	Умеренное ограничение
3	Выраженное сужение суставной щели, крупные остеофиты	Постоянный (нет боли в среднем диапазоне движений в I ПФС)	Выраженное ограничение (суммарно <20°)
4	То же, что и при 3-й стадии	Пассивные движения в I ПФС болезненны в среднем диапазоне	То же, что и при 3-й стадии

Примечание. OA – остеоартрит.

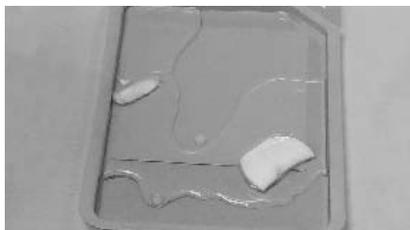


Рис. 6. Подготовка коллагеновой матрицы



Рис. 7. Обувь Барука

Пациенты вертикализировались на следующие сутки после операции при обязательном условии ношения обуви Барука (рис. 7) для разгрузки переднего отдела стопы в течение 6 нед. После перехода к ношению обычной обуви пациентам было рекомендовано использование индивидуальных стелек.

Результаты проведенного хирургического лечения оценивались через 3, 6 и 12 мес после операции.

Для статистической обработки использовался критерий Уилкоксона (W). Она проводилась с помощью программы BioStat® (AnalystSoft Inc., США).

Результаты

Уже через 3 мес после операции отмечено выраженное значимое уменьшение боли в I ПФС. Ее медиана снизилась с 70 до 27,5 мм (min 10 мм, max 40 мм; рис. 8; $p < 0,024$). Положительная динамика наблюдалась и через 6 мес – медиана боли составила 10 мм (min 0 мм, max 40 мм; $p < 0,024$). К концу первого года наблюдения она осталась на уровне 10 мм (min 0 мм, max 30 мм).

На рис. 9 представлена динамика по шкале AOFAS. Через 3 мес после операции медиана AOFAS увеличилась с 52 до 78,5 (min 67, max 92; $p < 0,024$). Через 6 мес – до 90 (min 67, max 95; $p < 0,024$), а через 12 мес осталась на том же уровне (min 80, max 95).

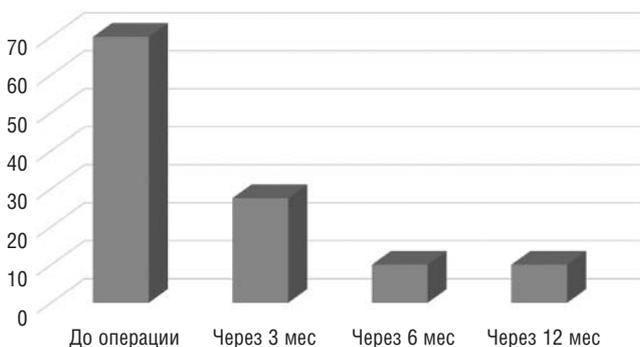


Рис. 8. Динамика боли, мм ВАШ

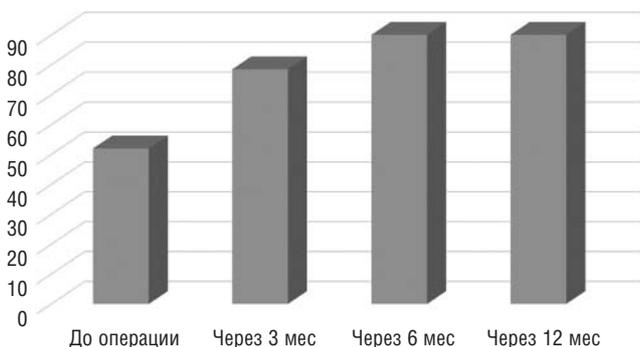


Рис. 9. Динамика AOFAS

Динамика индекса FFI представлена на рис. 10. Через 3 мес после хондропластики его медиана снизилась с 6,4 до 2,3 (min 1,1, max 4,7; $p < 0,024$), через 6 мес – до 1,1 (min 0,5, max 3,9; $p < 0,024$), а через 12 мес – до 0,8 (min 0, max 2,5).

Результаты по шкале VAS FA продемонстрированы на рис. 11: через 3 мес после хондропластики ее медиана составила 8,1 (min 6,6, max 9,1; $p < 0,024$), через 6 мес – 9,3 (min 6,6, max 9,6; $p < 0,024$), а через 12 мес – 9,6 (min 7,9, max 10).

Объем движений в I ПФС (рис. 12) через 3 мес после операции также значительно увеличился – его медиана с 20° возросла до 60° (min 50°, max 70°; $p < 0,024$), через 6 мес она составила 65° (min 40°, max 80°; $p < 0,024$), а через год увеличилась до 67,5° (min 50°, max 80°).

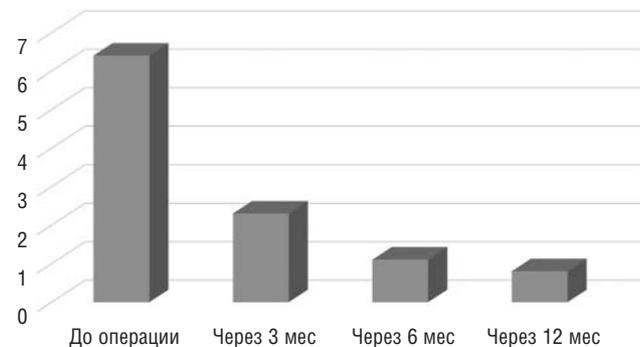


Рис. 10. Динамика FFI

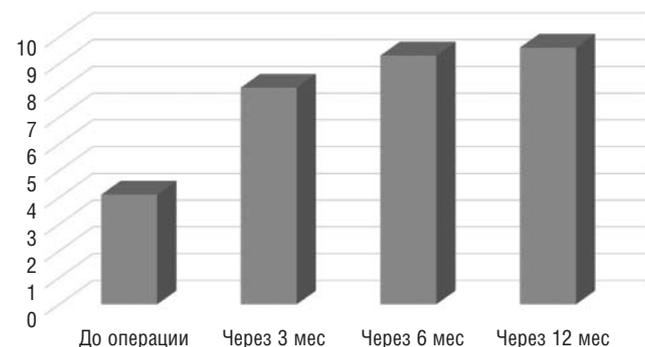


Рис. 11. Динамика по VAS FA

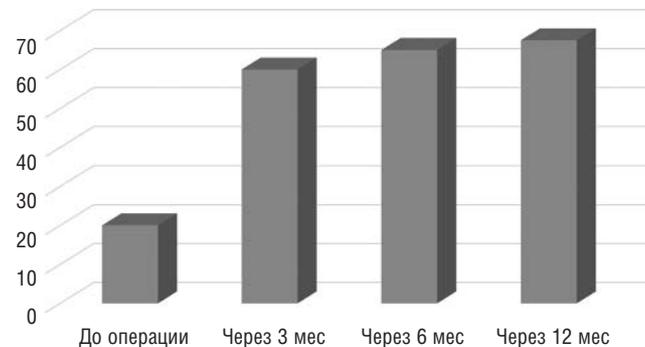


Рис. 12. Динамика объема движений в I ПФС

Обсуждение

Проблемой хирургического лечения hallux rigidus в мире занимаются не один десяток лет. Разработаны классификации заболевания, описано множество операционных методов. Такие методики, как укорачивающая остеотомия I ПК в сочетании с хейлэктомией или, при запущенных стадиях, артродез I ПФС, применяются чаще всего и зарекомендовали себя, в целом, с положительной стороны [1–7]. Тем не менее эти методы не лишены определенных недостатков, и данный факт является стимулом к поиску новых решений и совершенствованию хирургической техники.

В мировой литературе описано только одно исследование, проведенное в 2016 г., в котором автор предлагает метод хирургического лечения hallux rigidus, схожий с тем, который использовался в нашей работе, – модифицированный вариант AMIC – MAST (Matrix-Associated Stem cell Transplantation). После хондропластики I ПФС M. Richter и соавт. [13] наблюдали за пациентами в течение 2 лет и отмечали значительное улучшение клинических показателей как в раннем послеоперационном периоде, так и в конце наблюдения (увеличение VAS FA с 5,1 до 9,2, увеличение объема движений в I ПФС).

У наших пациентов хондропластика I ПФС по технике AMIC также обеспечивала положительную динамику, которая была максимальной через 3 мес после операции: медиана боли по ВАШ снижалась на 42,5 мм, AOFAS увеличивалась на 26,5, FFI – на 2,1, VAS FA – на 4,0. Также большое значение имеет увеличение объема движений в I ПФС, медиана которого через 3 мес увеличилась на 40°.

Значительное улучшение состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде можно связать с ношением послеоперационной обуви Барука, обеспечивающей разгрузку переднего отдела стопы. Такая обувь ис-

пользуется только в течение 6 нед после операции. Тем не менее положительная динамика сохраняется и спустя 6 мес после операции. В этот период наблюдается дальнейшее уменьшение медианы боли по ВАШ на 17,5 мм, увеличение медианы AOFAS на 12,5, FFI – на 1,2, а также VAS FA на 1,2.

После 12 мес наблюдения достигнутое улучшение сохранялось, однако количество наблюдений на данном этапе не позволяет провести адекватную статистическую обработку.

Заключение

Ближайшие результаты проведенных операций показали, что хондропластика I ПФС с использованием коллагеновой матрицы может являться довольно эффективным методом хирургического лечения, позволяющим купировать боль и существенно улучшить качество жизни пациентов, страдающих hallux rigidus. Уже через 3 мес после операции наблюдается значительная положительная динамика, которая сохраняется в течение года. Дать более полную оценку эффективности хондропластики I ПФС по технике AMIC позволит изучение среднесрочных и отдаленных результатов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной СЮ. Артроз первого плюснефалангового сустава: чрескожное оперативное лечение, выбор хирургической методики, клинико-рентгенологическая классификация. *Травматология и ортопедия России*. 2017;(1):8-22 [Berezhnoi SYu. Arthrosis of the first metatarsophalangeal joint: percutaneous surgical treatment, choice of surgical technique, clinical and radiological classification. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2017;(1):8-22 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-8-22
2. McNeil DS, Baumhauer JF, Glazebrook MA. Evidence-Based Analysis of the Efficacy for Operative Treatment of Hallux Rigidus. *Foot Ankle Int*. 2013;34:15. doi: 10.1177/1071100712460220
3. Sorbie C, Saunders GA. Hemiarthroplasty in the treatment of hallux rigidus. *Foot Ankle Int*. 2008;29:273-81. doi: 10.3113/FAI.2008.0273
4. Mackey RB, Thomson AB, Kwon O, et al. The modified oblique Keller capsular interpositional arthroplasty for hallux rigidus. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:1938-46. doi: 10.2106/JBJS.I.00412
5. Erdil M, Elmadag NM, Polat G, et al. Comparison of Arthrodesis, Resurfacing Hemiarthroplasty, and Total Joint Replacement in the Treatment of Advanced Hallux Rigidus. *J Foot Ankle Surg*. 2013;52:588-93. doi: 10.1053/j.jfas.2013.03.014
6. Calvo A, Viladot R, Gine J, Alvarez F. The importance of the length of the first metatarsal and the proximal phalanx of hallux in the etiopathogeny of the hallux rigidus. *Foot Ankle Surg*. 2009;15(2):69-74. doi: 10.1016/j.fas.2008.08.001
7. Keiserman L, Sammarco J, Sammarco GJ. Surgical treatment of the hallux rigidus. *Foot Ankle Clin N Am*. 2005;10:75-96. doi: 10.1016/j.fcl.2004.09.005
8. Wiewiorski M, Miska M, Kretzschmar M, et al. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage of the ankle joint: Results after autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC)-aided reconstruction of osteochondral lesions of the talus. *Clin Radiol*. 2013;68(10):1031-8. doi: 10.1016/j.crad.2013.04.016
9. Benthien JP, Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) combining microfracturing and a collagen I/III matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage*. 2010;1(1):65-8. doi: 10.1177/1947603509360044
10. Gille J, Schuseil E, Wimmer J, et al. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:1456-64. doi: 10.1007/s00167-010-1042-3
11. Geistlich Biomaterials. AMIC®. Chondro-Gide®. Cartilage Regeneration. Professional Information.
12. Сидоренко ЕВ. Методы математической обработки в психологии. Санкт-Петербург: Речь; 2010 [Sidorenko EV. *Metody matematicheskoi obrabotki v psikhologii* [Methods of mathematical processing in psychology]. St. Petersburg: Rech'; 2010 (In Russ.)].
13. Richter M, Zech S, Meissner SA. Matrix-associated stem cell transplantation (MAST) in chondral defects of the 1st metatarsophalangeal joint is safe and effective – 2-year-follow-up in 20 patients. *Foot Ankle Surg*. 2017;23(3):195-200. doi: 10.1016/j.fas.2016.05.318

Отдаленные результаты консервативного лечения стрессовых переломов костей нижних конечностей

Рязанцев М.С.¹, Зарипов А.Р.^{1,2}, Афанасьев А.П.¹, Майсигов М.Н.¹,
Магнитская Н.Е.¹, Ильин Д.О.¹, Логвинов А.Н.^{1,2}, Фролов А.В.^{1,2}, Королев А.В.^{1,2}

¹Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии (ECSTO), Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
¹129110, Москва, Орловский пер., 7;
²117189, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹European Clinic of Sports Traumatology and Orthopedics (ECSTO), Moscow, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
¹7, Orlovsky Lane, Moscow 129110; ²6, Miklukho-Maklay St., Moscow 117198

Контакты:
Михаил Сергеевич Рязанцев;
Ryaz.doc@yandex.ru

Contact:
Mikhail Ryazantsev;
Ryaz.doc@yandex.ru

Поступила 16.06.19

Цель исследования — оценить отдаленные результаты консервативного лечения стрессовых переломов нижних конечностей.

Материал и методы. Наблюдались 55 пациентов, которые прошли курс консервативного лечения в Европейской клинике спортивной медицины и травматологии (ECSTO) в период с 2010 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 37 лет (от 15 до 65 лет). Среди них было 36 (65%) женщин и 19 (35%) мужчин. Отдаленные результаты лечения оценивали по шкалам FAAM (модули ADL + sport) и LEFS.

Результаты и обсуждение. При оценке степени стрессовой перестройки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), при обращении, в соответствии с классификацией, предложенной Е.А. Arendt и соавт., выявлено повреждение 2-й стадии у 10 (18%), 3-й стадии — у 14 (26%), 4-й стадии — у 16 (29%) пациентов. Медиа-ана времени от момента обращения до оценки по данным ортопедических шкал составила 3 года (от 1 года до 7 лет). У 25 (47%) пациентов стрессовой перестройке были подвержены II и III плюсневые кости. Причиной стрессовой перестройки чаще всего становился бег (38%), реже ходьба (29%), занятия игровыми видами спорта (18%), фитнес (9%) и другие виды физической активности (6%). При оценке результатов по шкале FAAM ADL медиана составила 100 [96; 100] %; по шкале FAAM sport — 100 [91; 100] %. По шкале LEFS у 48 (87%) пациентов получен отличный, у 6 (11%) — хороший и у 1 (2%) — удовлетворительный результат.

Заключение. Наиболее частой причиной стрессовых переломов костей нижних конечностей является бег. Данные изменения хорошо поддаются консервативному лечению, которое включает разгрузку поврежденной конечности, физиотерапию, а также индивидуальное ортезирование стоп.

Ключевые слова: стрессовые переломы; переломы напряжения; перегрузка; нижние конечности.

Для ссылки: Рязанцев МС, Зарипов АР, Афанасьев АП и др. Отдаленные результаты консервативного лечения стрессовых переломов костей нижних конечностей. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):102-105.

LONG-TERM RESULTS OF MEDICAL TREATMENT FOR LOWER EXTREMITY STRESS FRACTURES

Ryazantsev M.S.¹, Zaripov A.R.^{1,2}, Afanasyev A.P.¹, Maysigov M.N.¹,
Magnitskaya N.E.¹, Ilyin D.O.¹, Logvinov A.N.^{1,2}, Frolov A.V.^{1,2}, Korolev A.V.^{1,2}

Objective: to assess the long-term results of medical treatment for lower extremity stress fractures.

Subjects and methods. Fifty-five patients who had received a medical treatment cycle in the European Clinic of Sports Traumatology and Orthopedics (ECSTO) in the period 2010 to 2016 were followed up. The patients' mean age was 37 (range 15–65) years. Among them, there were 36 (65%) females and 19 (35%) males. The long-term results of treatment were assessed using the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) scale (ADL + sport modules) and the Lower Extremity Functional Scale (LEFS) scales.

Results and discussion. Assessing the degree of stress adjustment according to magnetic resonance imaging (MRI), on visiting, in accordance with the classification proposed by E.A. Arendt et al., revealed grades 2, 3, and 4 injuries in 10 (18%), 14 (26%), and 16 (29%) patients, respectively. The median time from the moment of visiting before assessment according to the orthopedic scales was 3 years (1 to 7 years). The second and third metatarsals underwent stress adjustment in 25 (47%) patients. The cause of stress adjustment was most often running (38%), less often walking (29%), playing sports (18%), fitness (9%), and other types of physical activity (6%). Assessing the scores for the FAAM ADL and FAAM sport subscales showed that the median was 100 [96; 100]% and 100 [91; 100]%, respectively. Estimating the scores for the LEFS scale revealed excellent, good, and satisfactory results in 48 (87%), 6 (11%), and in 1 (2%) patients, respectively.

Conclusion. The most common cause of lower extremity stress fractures is running. These changes respond well to medical treatment, which includes injured limb overuse, physiotherapy, and individual ankle-foot orthosis.

Keywords: stress fractures; overuse fractures; overuse; lower extremities.

For reference: Ryazantsev MS, Zaripov AR, Afanasyev AP, et al. Long-term results of medical treatment for lower extremity stress fractures. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):102-105 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2020-102-105

По данным литературы, стрессовые переломы составляют около 10% от общего количества спортивных травм и представляют значимую группу повреждений, являющихся непосредственной причиной снижения нагрузок из-за интенсивного болевого синдрома [1]. Около 90% таких переломов приходится на нижние конечности [1, 2]. Основной причиной возникновения стрессовой перестройки костной ткани являются циклические нагруз-

ки и перегрузки (overuse) [3, 4]; так, до 30% всех стрессовых переломов связаны с бегом [4].

В работе В.Г. Changstrom и соавт. [2] до 98% случаев стрессовых переломов у спортсменов лечили консервативно. У профессиональных спортсменов имеется взаимосвязь между видом спорта и локализацией поражения: так, при занятиях классическим балетом, аэробикой, теннисом и волейболом преобладали стресс-переломы костей голени, у бас-

кетболистов – стресс-переломы костей голени, медиальной лодыжки и плюсневой кости, а в легкой атлетике и футболе – стресс-переломы голени и лобковой кости [5].

Чаще всего стрессовой перестройке подвергаются: большеберцовая кость (33–49,1%), пяточная кость (21–28%), кости предплюсны (20–25,3%) [6, 7].

С 1980 г. почти все исследования по изучению стрессовых переломов проведены среди военнослужащих и спортсменов [1, 8, 9].

В зависимости от прогноза лечения принято выделять стрессовые переломы «высокого риска» (high-risk), к которым относятся переломы медиальной лодыжки, большеберцовой, ладьевидной и V плюсневой костей, и «низкого риска» (low-risk) – пяточной, плюсневых костей, а также дистального отдела малоберцовой кости. Первая группа характеризуется замедленной консолидацией и высоким риском формирования ложного сустава. Стрессовые переломы, которые относятся к группе «низкого риска», хорошо поддаются консервативному лечению [1, 7, 10], а стрессовые переломы из группы «высокого риска» чаще являются показанием для оперативного лечения [11].

B.G. Changstrom и соавт. [2] выявили, что 18,1% стрессовых переломов нижних конечностей имели тенденцию к рецидиву.

Нами проведен анализ отдаленных результатов консервативного лечения пациентов со стрессовыми переломами костей нижних конечностей.

Материал и методы

В группу исследования вошли 55 пациентов (36 женщин и 19 мужчин), которые проходили курс консервативного лечения в период с 2010 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 37 лет (от 15 до 65 лет).

Повреждение правой нижней конечности выявлено у 19 (34%) пациентов, левой – у 34 (62%), обеих – у 2 (4%).

Локализация повреждений указана в табл. 1.

Все пациенты были обследованы клинически, выполнялся стандартный осмотр поврежденного сегмента нижней конечности. В качестве инструментальных методов диагностики всем пациентам выполнялись рентгенография в стандартных проекциях и магнитно-резонансная томография (МРТ) поврежденного сегмента. Компьютерная томография назначалась по показаниям при наличии спорных ситуаций.

В стандарт лечения пациентов входили: протокол RICE [ограничение нагрузки (Rest); холод местно (Ice); мягкая компрессия (Compression); возвышенное положение (Elevation)], нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); ходьба с дополнительной опорой – костыли (в зависимости от области повреждения, чаще при стрессовых переломах из группы «высокого риска»); курс физиолечения (магнитотерапия, ультразвуковая терапия, лазеротерапия), массаж, коррекция биомеханических нарушений при помощи лечебной гимнастики; пациентам с плоскостопием было рекомендовано индивидуальное ортезирование стоп.

На время ограничения нагрузки на нижнюю конечность проводили профилактику тромбоэмболических осложнений.

У 40 пациентов стадию стрессовой перестройки определяли по классификации, предложенной Е.А. Arendt и соавт. [12] (табл. 2).

Оценка отдаленных результатов консервативного лечения проводилась по ортопедическим шкалам Foot and ankle ability measure (FAAM) и Lower extremity functional scale (LEFS) [13, 14].

Шкала FAAM представлена в двух модулях:

- 1) модуль повседневной двигательной активности – Activity of daily life (ADL); максимальное значение 84 балла;
- 2) спортивный модуль – Sport subscale (sport); максимальное значение 32 балла.

Для интерпретации отдаленных результатов лечения пациентов по шкале FAAM (ADL + sport модули) данные, полученные в баллах, были переведены в проценты, где 100% является максимальным значением для каждого модуля.

Шкала LEFS представлена в виде одного модуля с максимальным значением 80 баллов.

Интерпретация результатов лечения по данным ортопедической шкалы LEFS представлена в табл. 3.

Ортопедические шкалы были адаптированы и переведены с языка оригинала. Пациентам был рекомендован контрольный осмотр через 1,5; 3; 6; 12 нед.

Все пациенты были распределены на три возрастные категории: категория 1 – менее 20 лет, 2 – от 21 года до 35 лет, 3 – более 35 лет.

Таблица 1 Локализация стрессовых изменений

Зона повреждения	Число пациентов, n (%)
Медиальный мыщелок бедренной кости	2 (3,63)
Верхняя треть большеберцовой кости	2 (3,63)
Средняя треть большеберцовой кости	3 (5,45)
Нижняя треть большеберцовой кости	4 (7,27)
Нижняя треть малоберцовой кости	2 (3,63)
Медиальная лодыжка	2 (3,63)
Пяточная кость	5 (9,09)
Медиальная сесамовидная кость	1 (1,81)
Латеральная сесамовидная кость	1 (1,81)
Ладьевидная кость	1 (1,81)
II плюсневая кость	13 (23,64)
III плюсневая кость	12 (21,82)
IV плюсневая кость	2 (3,63)
V плюсневая кость	3 (5,45)
Повреждение нескольких плюсневых костей	2 (3,63)
Итого...	55 (100)

Таблица 2 Классификация стрессовой перестройки Е.А. Arendt и соавт. [12], по данным МРТ

Стадия	Шкала Arendt
I	Изменение сигнала на режиме STIR
II	Изменение сигнала на режиме STIR и T2
III	Изменение сигнала на режиме STIR, T1 и T2
IV	Изменение сигнала на режиме STIR, T1 и T2 – линия перелома

Таблица 3 Интерпретация отдаленных результатов лечения по шкале LEFS [15]

Оценка результатов	Количество баллов
Отлично	71–80
Хорошо	62–71
Удовлетворительно	53–62
Неудовлетворительно	<44

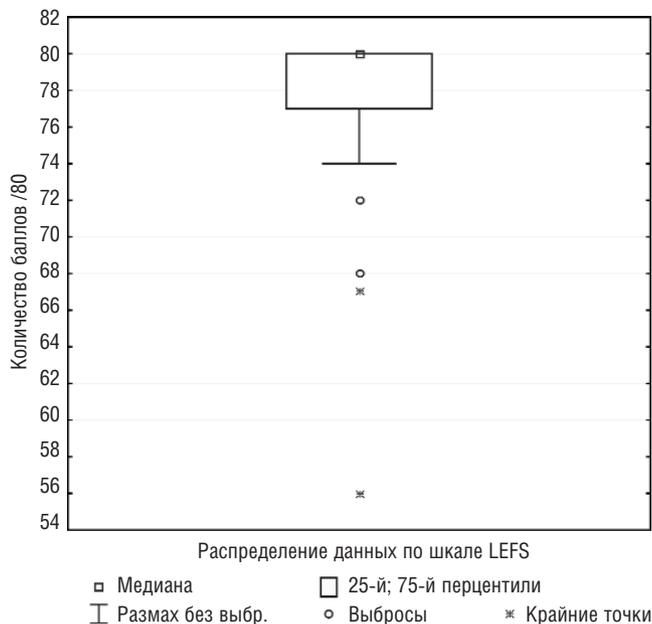


Рис. 1. Распределение результатов при оценке по шкале LEFS

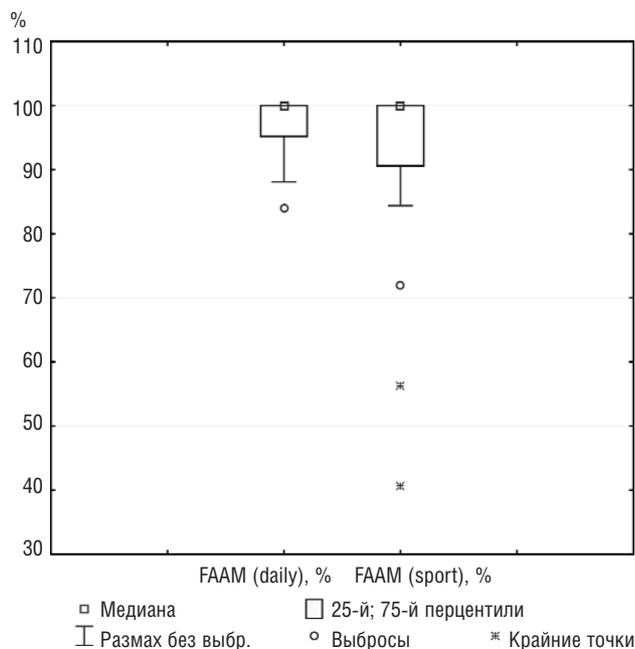


Рис. 2. Распределение результатов при оценке по шкалам FAAM ADL и FAAM sport



Рис. 3. Клинический пример стрессовой перестройки латерального мыщелка бедренной кости. а – первичное обращение (стрелкой указан массивный трабекулярный отек); б – через 3 мес после лечения (стрелка указывает на остаточные явления трабекулярно-го отека); в – через 1 год после лечения (стрелка – отсутствие трабекулярного отека)

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные данные представлены в виде диаграмм размаха. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представлены в виде средних с указанием минимального и максимального значений; при распределении данных, отличном от нормального, – в виде медианы с указанием интерквартильного размаха. Критический уровень статистической значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$). Для сравнения данных в двух независимых группах использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Медиана времени от момента появления болевых ощущений до обращения составила 1 [1; 2] мес; медиана времени, прошедшего с момента первичного обращения до окончания курса консервативного лечения, – 1 [1; 2] мес; времени от момента обращения до оценки по данным ортопедических шкал – 3 [1; 7] года.

Наиболее часто причиной стрессового повреждения являлся бег (38%), реже – ходьба (29%), занятия игровыми видами спорта (18%), фитнес (9%) и другие виды физической активности (6%).

В 58% случаев стрессовые переломы костей нижних конечностей возникали на фоне плоскостопия.

Распределение данных для ортопедической шкалы LEFS представлено на рис. 1, по шкалам FAAM ADL и FAAM – на рис. 2.

При оценке результатов по шкале FAAM ADL медиана составила 100 [96; 100]%; при оценке результатов по шкале FAAM sport медиана составила 100 [91; 100]%. По шкале LEFS в 48 случаях (87%) получены отличные, в 6 (11%) – хорошие и в 1 (2%) – удовлетворительный результаты.

Удовлетворительный результат получен у пациентки 55 лет с выраженной деформацией переднего отдела обеих стоп, которая, по-видимому, является причиной недостаточной эффективности консервативного лечения. От оперативного вмешательства на переднем отделе стоп пациентка пока воздерживается.

При оценке стрессовой перестройки (по данным МРТ) по классификации Е.А. Arendt и соавт. [12] повреждение 2-й стадии выявлено у 10 (18%), 3-й – у 14 (26%), 4-й – у 16 (29%) пациентов. Динамика процесса показана на рис. 3.

Мы не выявили зависимости вероятности возникновения стрессового перелома от пола и возраста пациентов ($p > 0,05$).

Обсуждение

В связи с популяризацией спортивных нагрузок, особенно бега, увеличилась частота стрессовых переломов. В настоящее время они составляют около 10–15% всех спортивных травм [1, 14].

Чаще всего встречается поражение костей нижних конечностей [2, 16], что связано с осевой нагрузкой на них. Так, в нашем исследовании самой частой причиной стрессовой перестройки явился бег (38%).

В.G. Changstrom и соавт. [2] выявили многочисленные факторы риска

развития стрессовых переломов, в том числе женский пол, низкую плотность костной ткани, высокий уровень физической активности, курение и т. д. Кроме того, стрессовые переломы характерны для пациентов с низким индексом массы тела, аменореей, использованием глюкокортикоидов [4, 17–19].

Консервативное лечение является методом выбора при стрессовой перестройке кости [1, 2, 7, 10, 20]. Однако ряд авторов рекомендуют оперативное лечение для переломов из группы «высокого риска» [10, 20, 21]. Так, К.С. McInnis и соавт. [10] указывают на необходимость оперативного лечения стрессовых переломов «высокого риска» при неэффективности консервативного лечения и нестабильном характере перелома [10].

W.H. Mallee и соавт. [21] в 9 случаях из 31 проводили хирургическое лечение (остеосинтез) стрессовых переломов из группы «высокого риска».

В наше исследование вошли пациенты, которым было проведено консервативное лечение.

Мы получили хорошие и отличные результаты консервативного лечения в 98% случаев, что сопоставимо с данными J.S. Torg и соавт. [22], которые получили положительные результаты в 96% случаев.

В 58% случаев стрессовые переломы возникали на фоне плоскостопия, что свидетельствует о нарушении био-

механики распределения нагрузки на стопы. Поэтому ортезирование стоп для таких пациентов является неотъемлемой частью лечения. Так, в работе A. Finestone и соавт. [23] ортезирование стоп статистически значимо снизило количество стрессовых перегрузок костей нижних конечностей у солдат израильской армии.

Заключение

Стрессовые переломы костей нижних конечностей чаще всего встречаются после занятий бегом. Данные изменения хорошо поддаются консервативному лечению, которое включает разгрузку поврежденной конечности, физиотерапию, а также индивидуальное ортезирование стоп.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Robertson GA, Wood AM. Lower limb stress fractures in sport: Optimising their management and outcome. *World J Orthop.* 2017;8(3):242. doi: 10.5312/wjo.v8.i3.242
- Changstrom BG, Brou L, Khodae M, et al. Epidemiology of stress fracture injuries among US high school athletes, 2005–2006 through 2012–2013. *Am J Sports Med.* 2015 Jan;43(1):26–33. doi: 10.1177/0363546514562739
- Behrens SB, Deren ME, Matson A, et al. Stress fractures of the pelvis and legs in athletes: a review. *Sports Health.* 2013 Mar;5(2):165–74. doi: 10.1177/1941738112467423
- Pegrum J, Crisp T, Padhiar N. Diagnosis and management of bone stress injuries of the lower limb in athletes. *BMJ.* 2012 Apr 24;344:e2511. doi: 10.1136/bmj.e2511
- Iwamoto J, Takeda T. Stress fractures in athletes: review of 196 cases. *J Orthopaed Sci.* 2003;8(3):273–8. doi: 10.1007/s10776-002-0632-5
- Barros A, Karmali S, Rosa B, GonHalves R. Stress fractures in older athletes: a case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2017 Jun;5(6):849–54. doi: 10.1002/ccr3.954
- Boden BP, Osbahr DC, Jimenez C. Low-Risk Stress Fractures. *Am J Sports Med.* 2001 Jan;29(1):100–11. doi: 10.1177/03635465010290010201
- Mayer SW, Joyner PW, Almekinders LC, Parekh SG. Stress fractures of the foot and ankle in athletes. *Sports Health.* 2014 Nov;6(6):481–91. doi: 10.1177/1941738113486588
- Янкин АВ, Краснояров ГА, Маркевич ПС. Антология стрессовых переломов. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;2(84):148–51 [Yankin AV, Krasnoyrov GA, Markevich PS. Anthology of stress fracture. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra Sibirskogo Otdeleniya Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk = Acta Biomedica Scientifica.* 2012;2(84):148–51 (In Russ.)].
- McInnis KC, Ramey LN. High-risk stress fractures: diagnosis and management. *PM&R.* 2016 Mar;8(3):S113–24. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.09.019
- Murray SR, Reeder MT, Udermann BE, Pettitt RW. High-risk stress fractures: pathogenesis, evaluation, and treatment. *Compr Ther.* 2006;32(1):20–5. doi: 10.1385/COMP:32:1:20
- Arendt EA, Griffiths HJ. The use of MR imaging in the assessment and clinical management of stress reactions of bone in high-performance athletes. *Clin Sports Med.* 1997 Apr;16(2):291–306. doi: 10.1016/S0278-5919(05)70023-5
- Martin RL, Irrgang JJ, Burdett RG, et al. Evidence of Validity for the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Foot Ankle Int.* 2005 Nov;26(11):968–83. doi: 10.1177/107110070502601113
- Berger FH, de Jonge MC, Maas M. Stress fractures in the lower extremity. *Eur J Radiol.* 2007 Apr;62(1):16–26. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.01.014
- Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network. *Phys Ther.* 1999 Apr;79(4):371–83. doi: 10.1093/ptj/79.4.371
- Liong SY, Whitehouse RW. Lower extremity and pelvic stress fractures in athletes. *Br J Radiol.* 2012;85(1016):1148–56. doi: 10.1259/bjr/78510315
- Oliveira US de, Labronici PJ, Joao Neto A, et al. Bilateral stress fracture of femoral neck in non-athlete – case report. *Rev Bras Ortop Engl Ed.* 2016 Nov;51(6):735–8. doi: 10.1016/j.rboe.2016.10.013
- Tenforde AS, Sayres LC, McCurdy ML, et al. Identifying Sex-Specific Risk Factors for Stress Fractures in Adolescent Runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2013 Oct;45(10):1843–51. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182963d75
- Shindle MK, Endo Y, Warren RF, et al. Stress fractures about the tibia, foot, and ankle. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012;20(3):167–76. doi: 10.5435/JAAOS-20-03-167
- Espegueira-Mendes J, Costa A, Pessoa P, van Dijk CN. Stress Fractures: Current Concepts. In: *Injuries and Health Problems in Football.* Springer; 2017. P. 461–71.
- Mallee WH, Weel H, van Dijk CN, et al. Surgical versus conservative treatment for high-risk stress fractures of the lower leg (anterior tibial cortex, navicular and fifth metatarsal base): a systematic review. *Br J Sports Med.* 2015 Mar;49(6):370–6. doi: 10.1136/bjsports-2013-093246
- Torg JS, Moyer J, Gaughan JP, Boden BP. Management of Tarsal Navicular Stress Fractures: Conservative Versus Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Am J Sports Med.* 2010 May;38(5):1048–53. doi: 10.1177/0363546509355408
- Finestone A, Milgrom C. How Stress Fracture Incidence Was Lowered in the Israeli Army: A 25-yr Struggle. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Nov;40(Suppl 1):S623–9. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181892dc2

Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейропсихическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев)

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

¹Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
 Гулазик Маликовна
 Койлубаева;
 makmal@rambler.ru

Contact:
 Gulazik Koilubaeva;
 makmal@rambler.ru

Поступила 01.10.18

Представлены два клинических наблюдения у больных системной красной волчанкой (СКВ) с тяжелым поражением нервной системы, характеризовавшимся в одном случае диффузными и очаговыми нейропсихическими проявлениями СКВ со стороны центральной нервной системы и поражением периферической нервной системы в виде локального мононеврита нижних конечностей, в другом случае – тяжелой периферической невропатией, проявившейся множественным мононевритом нижних конечностей. Отмечается эффект анти-В-клеточной терапии ритуксимабом.

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейропсихические проявления; центральная нервная система; периферическая нервная система; анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб.

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейропсихическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):106-111.

EFFICIENCY OF ANTI-B-CELL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A REPORT OF CLINICAL CASES

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

The paper describes two patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with severe nervous system damage characterized by diffuse and focal neuropsychiatric manifestations of SLE due to of the central nervous system involvement and damage to the peripheral nervous system as local mononeuritis of the lower extremities in one case and severe peripheral neuropathy manifested by multiple mononeuritis of the lower extremities in the other. Anti-B cell therapy with rituximab is noted to have an effect.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuropsychiatric manifestations; central nervous system; peripheral nervous system; anti-B-cell therapy; rituximab.

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Efficiency of anti-B-cell therapy in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: a report of clinical cases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):106-111 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-106-111

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

Нейропсихические проявления СКВ (НПСКВ), согласно определению Американской коллегии ревматологов (ACR), встречаются у 37–91% пациентов, но только в 18–33% случаев связаны с СКВ [2–4].

НПСКВ могут варьировать от легких очаговых или умеренно выраженных диффузных до острых, угрожающих жизни состояний. Кроме того, частые рецидивы НПСКВ приводят к инвалидизации больных, в том числе в случае поздней диагностики и позднего назначения адекватного лечения [5–8]. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается гораздо чаще (93%), чем патология перифериче-

ской нервной системы (ПНС; 7%). При этом частота диффузных и очаговых расстройств ЦНС составляет 78 и 22% соответственно [9].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), при тяжелых формах НПСКВ в качестве препаратов первой линии применяются глюкокортикостероиды (ГК) и циклофосфамид (ЦФ) которые назначают в высоких дозах для подавления аутоиммунного воспаления и предотвращения необратимых органных повреждений [10]. Терапия моноклональными антителами к В-лимфоцитам (ритуксимаб – РТМ) успешно используется при рефрактерных НПСКВ, особенно у пациентов с рецидивирующим течением [10–12].

Приводим два клинических случая успешного применения РТМ у больных СКВ с поражением ЦНС и ПНС. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию результатов клинико-лабораторного и инструментального исследования.

Больная А., 23 лет, 10.06.2016 г. поступила в отделение ревматологии Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) в крайне тяжелом состоянии, с признаками поражения ЦНС в виде выраженной дисциркуляторной энцефалопатии, со зрительными и слуховыми галлюцинациями, с частыми генерализованными эпилептическими приступами, с повышением температуры тела до фебрильных значений (39 °С). Из анамнеза заболевания известно, что с начала апреля 2016 г. у данной пациентки диагностировалась анемия со снижением уровня гемоглобина до 50 г/л, сопровождавшаяся фебрильной лихорадкой (39 °С), по поводу чего она была госпитализирована в инфекционную больницу г. Москвы, по месту временного пребывания, где проводилась противовирусная и противогрибковая терапия без особого эффекта. В конце апреля 2016 г. она была переведена в неврологическое отделение Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова (г. Москва) из-за вовлечения ЦНС, проявившегося острым нарушением сознания, зрительным и слуховым галлюцинозным синдромом, с развитием через 2 дня (01.05.2016 г.) мозговой комы длительностью около 3 сут. В стационаре не исключался диагноз синдрома Гийена–Барре. Проводилось лечение: зондовое питание, применялись нейрометаболические (холина альфосцерат) и ноотропные препараты (цитиколин) со слабоположительным эффектом. В последующем из-за прогрессирования нейропсихических нарушений планировался перевод больной в психоневрологический диспансер г. Москвы, от которого родственники категорически отказались.

С 18.05.2016 г. по 03.06.2016 г. больная находилась на стационарном лечении по месту временного проживания (г. Братск, Россия) в ОАУЗ №3 с признаками стойких нейропсихических расстройств в виде затяжного нарушения сознания, дисциркуляторной энцефалопатии с галлюцинозным синдромом и выраженными когнитивными нарушениями. При обследовании по результатам люмбальной пункции определялся белок – 0,75 г/л, цитоз – 3/3 в поле зрения: лимфоциты – 2, нейтрофилы – 1. При химико-токсикологическом исследовании мочи обнаружено наличие амфетамина (АМФ) – 111,25 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (от 03.05.2016 г.) в белом веществе лобных долей выявлялись единичные очаги усиленного магнитно-резонансного сигнала размером 0,35 см без перифокального отека, расширенные периваскулярные и субарахноидальные пространства в области лобных и теменных долей. На основании клинических симптомов и результатов перечисленных выше исследований был выставлен диагноз: «Токсическая энцефалопатия (интоксикация психоактивным веществом), острого течения. Выраженные когнитивные нарушения (деменция). Криптогенный цирроз печени, умеренной активности, субкомпенсация. Дисметаболический кетоацидоз. Железодефицитная анемия легкой степени. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Дегенерация сетчатки». Проводилось лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии: зондовое питание (аминостерил Н-гена), дезинтоксикационная и антибактериальная терапия (цефатоксим), применялись нейрометаболические и ноотропные препараты (цитиколин, цитофлавин, церебролизин и фенотропил), ГК – преднизолон внутривенно (в/в) капельно в общей суммарной дозе 90 мг.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии родственники транспортировали больную в НЦКТ (г. Бишкек, Кыргызская Республика). При первичном осмотре в отделении ревматологии НЦКТ, где пациентка находи-

лась на стационарном лечении с 10.06.2016 г. по 09.07.2016 г., определялись выраженные нейропсихические нарушения: энцефалопатия с двусторонней пирамидной недостаточностью, смешанными эпилептическими приступами (генерализованными клонико-тоническими и по типу «абсансов»), гиперкинетический синдром по типу хореоатетоза, психоз в виде слуховых и зрительных галлюцинаций. При объективном осмотре у больной наблюдались диффузная алопеция и изъязвления полости рта (явления язвенного стоматита и энантемы). По данным лабораторных методов исследования снижение гемоглобина – 94 г/л, увеличение СОЭ – 56 мм/ч (по Панченкову), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 134 Ед/л и аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 159 Ед/л, другие биохимические показатели крови без особенностей. В общем анализе мочи: белок – 125 мг/л, лейкоциты – 14–15–16 в поле зрения, эритроциты неизменные – 1–0–1 в поле зрения. Скрининговое иммунологическое исследование с иммуноблотом «ЛИА-Мах 17» выявило антитела к рибосомальному белку (RO). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определялось снижение С3-компонента комплемента до 0,50 г/л (при норме 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента до 0,050 (при норме 0,150–0,570 г/л) и повышение уровня антител к двуспиральной ДНК (антидсДНК) до 60 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл). При определении с помощью непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) антинуклеарных антител (АНА) на клеточной линии Нер 2 в разведении сыворотки крови больной с титром >1:320 было выявлено крапчатое свечение (рис. 1).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – за задней стенкой левого желудочка (ЗСЛЖ) определялось эхонегативное пространство 0,43 см в диастолу. При повторной МРТ головного мозга от 08.06.2016 г. (рис. 2, а, б) обнаружены единичные перивентрикулярные билатеральные очаги глиоза в лобных долях до 3–5 мм, расширение III желудочка и субарахноидального пространства, углубление и расширение Sylvianовых и кортикальных борозд, с признаками субатрофии извилин. Заключение: «МРТ-данные свидетельствуют об энцефалопатии неуточненного генеза с формирующейся заместительной гидроцефалией и перивентрикулярными очагами глиоза в лобных долях билатерально».

Кроме этого, у больной диагностированы симптомы локального мононеврита согласно номенклатуре НПСКВ (АСР, 1999 г.), проявившегося нарушением двигательной и сенсор-

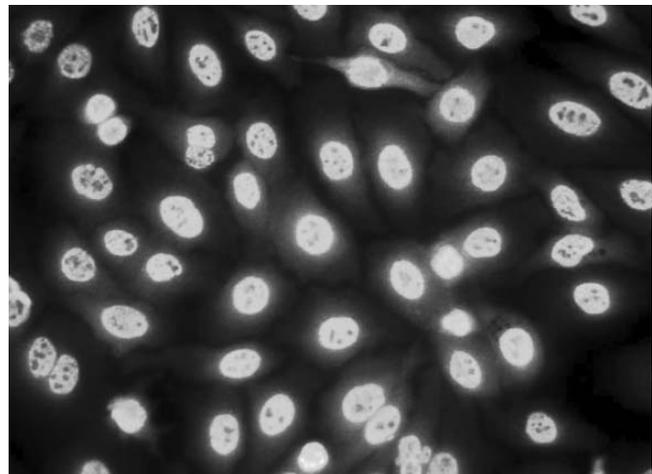


Рис. 1. Крапчатое свечение АНА у больной А. с диффузным и очаговым поражением ЦНС

ной проводимости левого большеберцового нерва при электронейромиографии нижних конечностей и черепно-мозговой невропатии (ЧМН) с частичной атрофией зрительных нервов с двух сторон. Дополнительно пациентка была консультирована наркологом, который по первичному осмотру исключил наличие амфетаминового делирия.

Согласно диагностическим критериям SLICC (2012) [13] верифицирован клинический диагноз: «Системная красная волчанка, острое течение (по началу заболевания), очень высокой активности (индекс SLEDAI-2K – 35 баллов) с поражением ЦНС (цереброваскулит: мозговая кома от 01.05.2016 г., энцефалопатия со зрительным и слуховым галлюцинаторным синдромом, смешанными частыми эпилептиками: генерализованными и по типу “абсансов”, с гиперкинетическим синдромом по типу хореоатетоза, снижением когнитивных функций), ПНС (невропатия большеберцового нерва слева), органов зрения (двусторонний ретинит, центральная серозная хориоретинопатия с частичной атрофией зрительных нервов с двух сторон), слизистых оболочек (язвенный стоматит, энантема), серозных оболочек (адгезивный перикардит), трофические нарушения (диффузная алопеция), конституциональные проявления (лихорадка, снижение массы тела), иммунологические нарушения (позитивность по антителам к RO-антигену, антинуклеарному фактору повышение уровня анти-дсДНК, снижение содержания C3- и C4-компонентов комплемента). Индекс повреждения SLICC (ИП) – 1 балл: частичная атрофия зрительных нервов с частичной потерей зрения. Проплап митрального клапана I степени с минимальной регургитацией. Инфекция мочеполовых путей».

Наличие когнитивных нарушений было обнаружено с применением специфического теста Mini-Mental State Examination – MMSE (мини-схема исследования психического состояния пациента), значение которого составило 19 баллов (признаки умеренной когнитивной дисфункции).

В данном клиническом случае согласно классификационным критериям ACR (1999) у больной диагностировано 4 проявления НПСРВ (сочетание очагового и диффузного поражения ЦНС). Очаговые НПСРВ характеризовались двигательными нарушениями в виде хореоатетоза, судорогами и судорожными расстройствами (генерализованными клонико-тоническими и по типу «абсансов»), демиелинизирующим синдромом (определялись перивентрикулярные билатеральные

очаги глиоза в лобных долях по данным МРТ головного мозга). Диффузные НПСРВ проявлялись когнитивной дисфункцией, нарушением сознания и психозом в виде зрительных и слуховых галлюцинаций.

Проводилось лечение: пульс-терапия (ПТ) метилпреднизолоном (МП) в общей суммарной дозе 8250 мг и ЦФ 800 мг, применялись ноотропные (цитиколин) и противосудорожные препараты (депакин по 300 мг 2 раза в день), гепатопротекторы и антибактериальная терапия (цефтриаксон). Несмотря на лечение, отмечались прогрессирующие нейropsychических нарушений: участились генерализованные эпилептические приступы, усилились зрительные и слуховые галлюцинации, развилось тяжелое расстройство сознания, приведшее к сопорозному состоянию, в связи с чем экспертной комиссией по генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) была назначена анти-B-клеточная терапия РТМ, общая суммарная доза которого составила 1500 мг (первая инфузия 1000 мг в/в капельно, вторая инфузия – 500 мг с промежутком в 7 дней). После первой дозы РТМ (1000 мг) через 5 дней отмечались уменьшение частоты смешанных эпилептических приступов, исчезновение галлюцинаторного синдрома, расстройства сознания и сопорозного состояния.

После второй дозы РТМ (500 мг) сохранялись редкие эпилептические приступы, отмечалось уменьшение признаков локального мононеврита левой нижней конечности (невропатии большеберцового нерва слева), явления которого полностью исчезли через 2 мес после применения РТМ. При выписке из стационара пациентке впервые был назначен МП внутрь в суточной дозе 40 мг (данную дозу препарата больная принимала в течение последующих 2 мес), продолжена терапия ЦФ по 600 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед и прием противосудорожных препаратов: депакин по 300 мг 2 раза в день, который в последующем из-за плохой переносимости был заменен на ламиктал по 25 мг 2 раза в день.

При динамическом наблюдении по данным электроэнцефалографии (08.08.2016 г.) отмечалось снижение судорожной готовности коры головного мозга: «Определялись признаки ирритативных знаков с редуцированной эпилептиформной активностью невысокой амплитуды, снижение порога судорожной готовности и ирритации неспецифических срединных структур головного мозга».

После 5 мес динамического наблюдения (07.12.2016 г.) регистрировались нормальные значения анти-дсДНК –

15 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл), C3-компонента комплемента – 1,34 г/л (при норме 0,83–1,93 г/л) и C4-компонента комплемента 0,283 (при норме 0,150–0,570 г/л). Однако полное купирование эпилептических приступов наблюдалось лишь к началу 2018 г., что позволило отменить ламиктал только через 2 года от начала применения данного препарата. Доза перорального МП была снижена до 16 мг/сут (с 16.12.2016 г.), затем – до 12 мг/сут (с 26.12.2017 г.), а с 01.10.2018 г. – до 4 мг/сут. ЦФ получала до 01.04.2018 г. (общая суммарная доза составила 19 100 мг), затем в качестве поддерживающей терапии назначен азитиоприн (АЗА) 150 мг/сут.

На фоне тщательного диспансерного наблюдения у больной в течение 7 мес до последнего амбулаторного

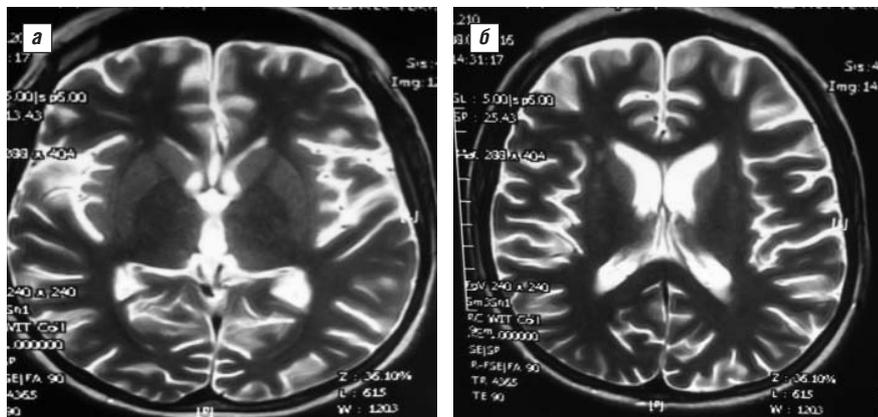


Рис. 2. МРТ головного мозга больной А. а – расширение III желудочка до 7 мм. Субарахноидальное пространство умеренно расширено. Сильвиевы и кортикальные борозды углублены, умеренно расширены с признаками субатрофии извилин; б – в перивентрикулярных отделах очаги глиоза до 3–5 мм

осмотра (30.11.2018 г.) была достигнута медикаментозная клиничко-иммунологическая ремиссия заболевания: отсутствовали эпилептические приступы и другие проявления СКВ, регистрировались нормальные значения анти-дсДНК — 1,953 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл), С3-компонента комплемента — 1,21 г/л (при норме 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента 0,289 (при норме 0,150–0,570 г/л).

Больная Ш., 39 лет, поступила в клинику НЦКТ 21.09.2015 г. в тяжелом состоянии, с признаками поражения ПНС: выраженные боли с ограничением объема движения нижних конечностей, с повышением температуры тела до фебрильных значений (39 °С). Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2013 г. у больной развилась острая кожная волчанка (ОКВ) в виде распространенных эритематозных высыпаний верхних конечностей, по поводу чего она лечилась у дерматолога по месту жительства с временным положительным эффектом. С июля 2014 г. отмечалось усиление кожно-слизистого синдрома (генерализация эритематозных высыпаний на лице и в области декольте, рецидивирующие язвы полости рта). С 01.08.2014 г. по 13.08.2014 г. пациентка находилась на стационарном лечении в Республиканском Центре дерматовенерологии (г. Бишкек) с клиническим диагнозом: «Дискоидная красная волчанка. Острая крапивница. Железодефицитная анемия».

С 03.09.2014 г. по 16.09.2014 г. больная была впервые госпитализирована в отделение ревматологии НЦКТ, где верифицирован клинический диагноз: «Системная красная волчанка, подострое течение (по началу заболевания), умеренной активности (индекс SLEDAI-2K — 16 баллов), с поражением кожи (эритематозные высыпания на лице, в зоне декольте и верхних конечностей), почек (нефрит, хроническая болезнь почек — ХБП — С2А3, артериальная гипертензия), слизистых оболочек (язвенный стоматит), трофические нарушения (диффузная алопеция), иммунологические нарушения (повышение уровня анти-дсДНК, позитивность по антителам к SmD1-антигену). ИП (SLICC) — 0 баллов». При обследовании в общем анализе крови: Hb — 101 г/л, СОЭ — 20 мм/ч (по Панченкову), анти-дсДНК (методом ИФА) — 84 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл); в биохимическом анализе крови без изменений; в общем анализе мочи — белок 625 г/л, суточный белок — 1313 мг, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 69 мл/мин (по формуле Кокрофт-Гоулта). Проводилась ПТ МП в общей суммарной дозе 3000 мг и ЦФ 400 мг. При выписке назначен МП внутрь в суточной дозе 28 мг (в последующем доза препарата была снижена до 6 мг/сут с 10.05.2015 г.), ЦФ (общая суммарная доза которого составила 2500 мг). С января 2015 г. назначен АЗА 150 мг/сут, который пациентка принимала до 05.05.2015 г.

Тяжелое обострение заболевания (по индексу Scleroderma Flare Index, SFI) отмечалось с начала июля 2015 г., в связи с чем пациентка 24.07.2015 г. была экстренно госпитализирована в отделение ревматологии НЦКТ, где находилась на стационарном лечении до 03.09.2015 г. с клиническим диагнозом: «Системная красная волчанка, острое течение, высокой активности (индекс SLEDAI-2K — 19 баллов), с гематологическими нарушениями (панцитопения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения/лимфопения), почек (нефрит, ХБП С1А2), с поражением ПНС (множественный мононеврит: невралгия малоберцового нерва с обеих сторон), серозных оболочек (адгезивный перикардит), слизистых оболочек (язвенный стоматит), органов зрения (эписклерит

обоих глаз), конституциональные проявления (лихорадка). ИП (SLICC) — 0 баллов. Внебольничная верхнедолевая правосторонняя пневмония».

При объективном осмотре у больной наблюдалось тяжелое общее состояние. Температура тела — 38,2 °С. Кожные покровы бледной окраски с желтушным оттенком. Видимые слизистые оболочки: явления язвенного стоматита. В легких преимущественно справа выслушивались единичные влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхания 20 в 1 мин. При обследовании в общем анализе крови отмечалось снижение уровня Hb до 40 г/л, эр. — $1,6 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $72 \cdot 10^9/л$, л. — $2,2 \cdot 10^9/л$ и лимф. — $0,4 \cdot 10^9/л$, увеличение СОЭ — 79 мм/ч (по Панченкову), определялись нормальные значения ретикулоцитов — 8% (норма 2–10%); в общем анализе мочи выявлялся белок — 780 мг/л, а в суточном анализе — 83 мг, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) — 71 мл/мин/1,73 м²; в биохимическом анализе крови без изменений. Проводилась ПТ МП в общей суммарной дозе 3000 мг, применялся внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВВИГ) в общей суммарной дозе 67 г (из расчета 0,2 г на 1 кг массы тела), проведена трансфузия одногруппной свежезамороженной плазмы №4, одногруппной тромбоцитарной массы — 6 доз и трехкратно отмывтой одногруппной эритроцитарной массы №1.

На фоне данной терапии отмечались исчезновение клиничко-рентгенологических симптомов внебольничной пневмонии и нормализация температуры тела. Однако сохранялись гематологические нарушения и выраженные симптомы поражения ПНС (признаки множественного мононеврита нижних конечностей с ограничением двигательной активности больной). В соответствии с решением экспертной комиссии по ГИБП была начата терапия РТМ, общая суммарная доза которого составила 1500 мг (по 500 мг в/в капельно 3 раза с промежутком в 7 дней). Через 10 дней после применения РТМ исчезли невропатические боли, обусловленные невритом малоберцовых нервов, улучшились показатели крови: уровень Hb повысился до 80 г/л (норма 110–160 г/л), эр. — до $3,4 \cdot 10^{12}/л$ (норма 3,50–5,50 $\cdot 10^{12}/л$), тр. — до $130 \cdot 10^9/л$ (норма 180–320 $\cdot 10^9/л$), л. — до $3,2 \cdot 10^9/л$ (норма 4,0–10,00 $\cdot 10^9/л$), СОЭ — 45 мм/ч (по Панченкову, при норме 2,0–15,00 мм/ч). При выписке из стационара рекомендовано лечение МП в суточной дозе 32 мг, который пациентка принимала до ноября 2015 г., затем в амбулаторных условиях доза препарата была снижена до 24 мг/сут; в качестве поддерживающей терапии назначен микофенолата мофетил (ММФ) 2000 мг/сут.

При амбулаторном наблюдении (24.12.2015 г.) отмечалось стойкое улучшение всех показателей крови: уровень Hb составлял 125 г/л, эр. — $4,24 \cdot 10^{12}/л$, л. — $7,5 \cdot 10^9/л$, лимф. — $1,12 \cdot 10^9/л$, тр. — $185 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 25 мм/ч, нормализовались значения С3-компонента комплемента — 1,30 г/л (норма 0,83–1,93) и С4-компонента комплемента — 0,296 г/л (норма 0,150–0,570). В общем анализе мочи — снижение содержания белка до 90 мг/л, в суточном анализе мочи — до 52 мг, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) — 69 мл/мин/1,73 м². По данным ЭхоКГ в полости перикарда за ЗСЛЖ определялось незначительное количество жидкости (0,3 см в диастолу) и уплотнение листов перикарда.

Через 6 мес после применения РТМ (19.04.2016 г.) при осмотре окулиста зарегистрировано полное разрешение симптомов двустороннего эписклерита. Продолжена терапия МП в суточной дозе 22 мг, в последующем доза препарата была снижена до 4 мг/сут (с 28.10.2016 г.);

ММФ — 2000 мг/сут, который 10.01.2017 г. был заменен на АЗА (имуран) 150 мг/сут. Поддерживающую дозу АЗА пациентка принимала до июля 2017 г.

В последующем на фоне тщательного диспансерного наблюдения сохранялась медикаментозная клинко-иммунологическая ремиссия заболевания (индекс SLEDAI — 0 баллов) длительностью 2,5 года (с 18.07.2016 г. по 21.01.2019 г.). При динамическом мониторинговании регистрировались стойко нормальные показатели клинических анализов крови: Hb — 143 г/л, эр. — $4,07 \cdot 10^{12}/л$, л. — $11,65 \cdot 10^9/л$, лимф. — $1,42 \cdot 10^9/л$, тр. — $193 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 15 мм/ч (по Вестергергену); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи без изменений, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) — 95 мл/мин/1,73 м². Сохранялись нормальные значения иммунологических показателей крови: С3-компонента комплемента — 1,26 г/л (норма 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента — 0,335 г/л (норма 0,150–0,570 г/л), анти-дсДНК — 0,121 МЕ/мл (норма < 25 МЕ/мл). Продолжена терапия МП — 4 мг/сут и гидроксихлорохином 200 мг/сут.

Обсуждение

Анти-В-клеточная терапия рассматривается как альтернативный метод лечения резистентных форм НПСКВ. При этом в некоторых исследованиях изучалось применение РТМ в качестве стероид-сберегающего препарата, с целью быстрого снижения дозы ГК и риска рецидива НПСКВ [14]. Как известно, В-клетки играют центральную роль в патогенезе СКВ, участвуя в антитело-зависимых и антитело-независимых цитотоксических реакциях [12, 15–17]. Патогенное влияние аутоантител при СКВ реализуется за счет гиперпродукции иммунокомпетентными клетками интерферона α (ИФН α), являющегося важным провоспалительным цитокином, индуцирующим повреждение нейронов при диффузном поражении ЦНС [18–21].

Несмотря на противоречивые данные некоторых клинических исследований, было доказано, что эффективность РТМ обусловлена ингибированием активированных В- и Т-клеток, снижением продукции ряда провоспалительных цитокинов, в том числе ИФН α , и активации комплемента, что приводит к быстрому уменьшению НПСКВ [22–24]. Тем не менее РТМ по-прежнему не входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, предназначенных для лечения пациентов с СКВ, резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии.

В наших клинических наблюдениях наиболее тяжелая форма НПСКВ была у больной А., с очаговым и диффузным поражением ЦНС, в основе развития которых лежат различные патогенетические механизмы аутоиммунного воспаления [25–30]. Согласно ряду исследований, тяжелые формы НПСКВ с высокой иммунологической активностью определяют повышенный риск летального исхода (до 25%) и наступления инвалидности на ранних стадиях заболевания (до 35–65%), как у больной А. [8]. Учитывая развитие потенциально жизнеугрожающего состояния, обусловленное тяжелым течением НПСКВ с высокой иммунологической активностью (повышение уровня анти-дсДНК более чем в 2,5 раза и выраженная гипокомплементемия), в данном клиническом случае были использованы принципы двухэтапного лечения, согласно рекомендациям EULAR (применение индукционной терапии высокими дозами ГК и ЦФ, затем РТМ). Выбранная стратегия оказалась успешной и позволила подавить не только агрессивное аутоиммунное воспаление, клинически про-

явившееся тяжелым поражением ЦНС (психоз, смешанные эпилептические приступы, хореоатетоз, выраженная когнитивная дисфункция) и ПНС (невропатия левого большеберцового нерва), но и предотвратить накопление дополнительных необратимых органических повреждений. При первичном осмотре у данной пациентки уже имелись серьезные когнитивные нарушения и патология со стороны органов зрения в виде атрофии зрительного нерва обоих глаз, развившаяся в течение первых 2 мес болезни. После полугодового динамического наблюдения от начала агрессивной иммуносупрессивной и анти-В-клеточной терапии у данной больной отмечалось исчезновение признаков иммунологической активности (регистрировались нормальные значения анти-дсДНК и С3- и С4-компонентов комплемента) и симптомов диффузного поражения ЦНС, за исключением легких когнитивных нарушений, редких эпилептических (регрессировавших только через 2 года от начала терапии) и частичной потери зрения на оба глаза, развитие и сохранение которых, вероятно, было связано с поздней диагностикой и поздним назначением патогенетической терапии.

Во втором клиническом случае, у больной Ш., эффективность РТМ проявлялась устойчивым улучшением симптомов со стороны ПНС и показателей крови при недостаточной эффективности предшествующей терапии, включавшей сверхвысокие дозы ГК и ВВИГ.

Таким образом, применение РТМ у двух наблюдавшихся нами больных с тяжелыми НПСКВ, торпидными к стандартной антиревматической терапии, позволило не только подавить агрессивное аутоиммунное воспаление, но и предотвратить накопление необратимых повреждений за счет быстрого снижения высоких пероральных доз ГК. А это заслуживает особого внимания, поскольку ГК способны индуцировать необратимые повреждения, особенно у пациентов с тяжелым поражением ЦНС, которые вынуждены длительно применять высокие дозы системных ГК [31–33].

В заключение хотелось бы отметить, что РТМ представляет собой эффективное средство для лечения тяжелых форм НПСКВ, в том числе у больных с диффузным и очаговым поражением ЦНС, с различными патогенетическими механизмами иммуновоспалительного процесса, а также с тяжелыми периферическими невропатиями, резистентными к стандартной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, с помощью РТМ можно за короткий промежуток времени достичь клинко-иммунологической ремиссии заболевания и предотвратить необратимые органические повреждения, прогрессирование которых коррелирует с неблагоприятным исходом у больных СКВ с тяжелым полиорганным поражением, в том числе с патологией нервной системы.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы N AAA-A19-119021190145-2 по фрагменту «РЕНЕССАНС».

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical guidelines for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Piga M, Mathieu A. Managing CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6:547-67. doi: 10.2217/ijr.11.44
- Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384
- Piga M, Casula L, Perra D, et al. Population-based analysis of hospitalizations in a West-European region revealed major changes in hospital utilization for patients with systemic lupus erythematosus over the period 2001-2012. *Lupus.* 2016;25:28-37. doi: 10.1177/0961203315596597
- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an inter-national inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):721-9. doi: 10.1002/art.23566
- Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus.* 2014;23:31-8. doi: 10.1177/0961203313512540
- Piga M, Chessa E, Peltz MT, et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):244-52. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.011
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):265-73. doi: 10.1002/art.22305
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
- Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):476-81. doi: 10.1093/rheumatology/ker337
- Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3717-23. doi: 10.1093/ndt/gfp336
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Shessa E, Piga M, et al. Severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab an alternative to standard of care. Open Access Rheumatology: Research and Reviews, 11 September, 2017. P. 167-8. doi: 10.2147/OARRR.S143768
- Steri M, Orru V, Idda ML, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1615-26. doi: 10.1056/NEJMoa1610528
- Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
- Floris A, Piga M, Cauli A, Mathieu A. Predictors of flares in systemic lupus erythematosus: preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):656-63. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.019
- Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 2002;297(5587):1689-92. doi: 10.1126/science.1073176
- Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1861-72. doi: 10.1002/art.20254
- Martin F, Chan AC. B-cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Ann Rev Immunol.* 2006;24:467-96. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517
- Vallin H, Perers A, Alm GV, Ronnblom L. Anti-double-stranded DNA antibodies and immunostimulatory plasmid DNA in combination mimic the endogenous IFN-alpha inducer in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1999;163(11):6306-13.
- Piga M, Gabba A, Cauli A, et al. Rituximab treatment for 'rhus syndrome': clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study. *Lupus.* 2013;22(6):624-8. doi: 10.1177/0961203313482741
- Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004
- Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):470-5. doi: 10.1136/ard.2006.057885
- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:338-47. doi: 10.1038/nrrheum.2014.15
- Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:41-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.013
- Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front Immunol.* 2013;4:484. doi: 10.3389/fimmu.2013.00484
- Fanourakis A, Pamfil C, Rednic S, et al. Is it primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? Performance of existing attribution models using physician judgment as the gold standard. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):910-7. Epub 2016 Jul 26.
- Ho RC, Thiaghu C, Ong H. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016;15:124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med.* 2015;13:43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8. PMID:25858312
- Gladman DD, Urowitz B, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1955-9.
- Piga M, Peltz MT, Montaldo C, et al. Twenty-year brain magnetic resonance imaging follow-up study in systemic lupus erythematosus: factors associated with accrual of damage and central nervous system involvement. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):510-6. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.010
- Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, et al. Factors and comorbidities associated with first central nervous system neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicenter retrospective cross sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:157-68. doi: 10.1093/rheumatology/ker310

Обновленные рекомендации ACR по ведению аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.

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

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

Контакты:
Шандор Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact:
Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 07.10.19

В статье представлены обновленные рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита.

Для ссылки: Эрдес Ш. Обновленные рекомендации ACR по ведению аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):112-116.

UPDATED ACR GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS Erdes Sh.

The paper provides the updated American College of Rheumatology (ACR) guidelines for the treatment of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis.

For reference: Erdes Sh. Updated ACR guidelines for the management of axial spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):112-116 (In Russ.).
doi: [10.14412/1995-4484-2020-112-116](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-112-116)

Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), Ассоциацией спондилоартрита Америки (Spondylitis Association of America – SAA) и Сетью исследований и лечения спондилоартрита (Spondyloarthritis Research and Treatment Network – SPARTAN) обновлены действующие с 2015 г. рекомендации по лечению анкилозирующего спондилита (АС) и нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) [1].

Интересно отметить, что в данном документе изначально подчеркивается: руководящие принципы и рекомендации, разработанные и одобренные ACR, призваны обеспечить руководство для конкретных моделей клинической практики, а не диктовать ведение конкретного пациента. ACR считает, что соблюдение рекомендаций, содержащихся в настоящем руководстве, является добровольным, а окончательное решение относительно их применения должно приниматься врачом с учетом индивидуальных обстоятельств каждого пациента. Руководящие принципы и рекомендации призваны содействовать достижению полезных или желательных результатов, но не могут гарантировать каких-либо конкретных результатов и подлежат периодическому пересмотру в соответствии с эволюцией медицинских знаний, технологий и практики. Одновременно подчеркивается, что рекомендации ACR не предназначены для того, чтобы диктовать решения о выплатах или страховании. Эти рекомендации не могут адекватно передать все неопределенности и нюансы ухода за пациентами.

В 2015 г. ACR, SAA и SPARTAN опубликовали первые рекомендации по лечению взрослых больных АС и нр-аксСпА [2]. В них были даны указания по фармакологи-

ческому лечению, реабилитации, применению хирургических вмешательств, ведению отдельных сопутствующих заболеваний, мониторингу заболеваний, обучению пациентов и профилактике. Рекомендации были адаптированы к пациентам с активным или стабильным заболеванием и сосредоточены на наиболее частых решениях, с которыми сталкиваются клиницисты при лечении этих пациентов.

При этом следует указать, что ACR считает, что *активным заболеванием* (АС или нр-аксСпА) можно считать такое состояние больного, при котором имеющиеся у него симптомы причиняют беспокойство на неприемлемом уровне и клиницистом расцениваются как результат имеющегося воспаления. С другой стороны, *стабильное заболевание* (АС или нр-аксСпА) – это такое состояние больного, когда клиническая симптоматика отсутствует или имеется, но на приемлемом для пациента уровне. При этом данное состояние продолжается не менее 6 мес.

За прошедшие с момента публикации последних рекомендаций годы появились новые лекарства (биоаналоги, ингибиторы интерлейкина 17 – ИЛ17, тофацитиниб) и, соответственно, методы лечения аксСпА, которые учтены в новых рекомендациях 2019 г.

Для представленных рекомендаций целевыми популяциями являются взрослые больные АС или нр-аксСпА, а в качестве целевых пользователей этих рекомендаций, как отмечено в документе, выступают ревматологи, врачи первичной медико-санитарной помощи, психиатры, физиотерапевты и др., обеспечивающие лечение и уход за больными аксСпА.

В табл. 1 представлены рекомендации для АС, а в табл. 2 – для нр-аксСпА. Следует отметить, что последовательность расположе-

Таблица 1 Рекомендации по лечению взрослых больных АС

№	Рекомендации	Уровень доказанности
Рекомендации по лечению активного АС		
1	Настоятельно рекомендуется всех больных лечить НПВП	Низкий
2	Условно рекомендуется непрерывное лечение НПВП, а не лечение по требованию	От низкого до умеренного
3	Не рекомендуются какие-либо конкретные НПВП в качестве предпочтительного выбора	Низкий/умеренный
4	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС условно рекомендуется лечение сульфасалазином, метотрексатом или тофацитинибом, а не отказ от лечения этими препаратами. Сульфасалазин или метотрексат следует назначать только пациентам с выраженным периферическим артритом или при отсутствии иФНО α	От очень низкого до умеренного
5	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС условно рекомендуется лечение иФНО α , а не лечение тофацитинибом	Очень низкий
6	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС настоятельно рекомендуется лечение иФНО α	Высокий
7	Не рекомендуется какой-либо конкретный иФНО α в качестве предпочтительного выбора	Умеренный
8	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС настоятельно рекомендуется лечение секукинумабом или иксекизумабом, а не лечение без них	Высокий
9	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС условно в первую очередь рекомендуется лечение иФНО α , а во вторую – секукинумабом или иксекизумабом	Очень низкий
10	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС условно рекомендуется в первую очередь лечение секукинумабом или иксекизумабом, а не лечение тофацитинибом	Очень низкий
11	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, АС и имеющим противопоказания к иФНО α , условно рекомендуется лечение секукинумабом или иксекизумабом, а не сульфасалазином, метотрексатом или тофацитинибом	Низкий
12	Взрослым больным с активным АС с первичной неэффективностью какого-либо иФНО α условно рекомендуется лечение секукинумабом или иксекизумабом, а не другим иФНО α	Очень низкий
13	Взрослым больным с активным АС и вторичной неэффективностью первого иФНО α условно рекомендуется лечение другим иФНО α , а не лечение не-иФНО α ГИБП	Очень низкий
14	Взрослым больным с активным АС, получающим иФНО α , настоятельно не рекомендуется переходить на лечение биоаналогом этого иФНО α	Очень низкий
15	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение первым иФНО α , АС условно рекомендуется другой ГИБП, а не добавление к лечению сульфасалазина или метотрексата	Очень низкий
16	Настоятельно не рекомендуется лечение системными ГК	Очень низкий
17	Взрослым больным с изолированным активным сакроилиитом, сохраняющимся несмотря на лечение НПВП, условно рекомендуется лечение локально вводимыми парентеральными ГК	Очень низкий
18	Взрослым больным со стабильной аксиальной болезнью и активным энтезитом, который сохраняется несмотря на лечение НПВП, условно рекомендуется использовать локальное введение инъекционных ГК. Введения ГК в область ахиллова сухожилия, надколенника и сухожилия четырехглавой мышцы следует избегать	Очень низкий
19	Взрослым больным со стабильной аксиальной болезнью и сохраняющимся, несмотря на лечение НПВП, активным периферическим артритом, условно рекомендуется использовать местное парентеральное введение ГК	Очень низкий
20	Использование ЛФК лучше, чем ее отсутствие	Умеренный
21	Условно рекомендуется активная ЛФК (контролируемая физическая нагрузка), которая лучше пассивных физиотерапевтических вмешательств (массаж, ультразвук, тепло)	Очень низкий
22	Наземные занятия ЛФК лучше, чем проводимые в воде процедуры	Умеренный
Рекомендации по лечению стабильного АС		
23	Условно рекомендуется лечение НПВП по требованию, а не постоянный прием этих препаратов	От низкого до умеренного
24	Взрослым больным, получающим иФНО α и НПВП, условно рекомендуется продолжать лечение только иФНО α , а не обоими препаратами одновременно	Очень низкий
25	Взрослым больным, получающим иФНО α и обычные синтетические базисные противовоспалительные препараты, условно рекомендуется продолжать лечение только иФНО α , без добавления синтетических базисных противовоспалительных препаратов	Очень низкий
26	Взрослым больным, получающим ГИБП, условно рекомендуется не прекращать его применение	От очень низкого до низкого
27	Взрослым больным, получающим ГИБП, условно рекомендуется не снижать дозу в качестве стандартного подхода	От очень низкого до низкого
28	Взрослым больным, получающим оригинальный иФНО α , настоятельно рекомендуется продолжать лечение этим же препаратом, не переходя на его биоаналог	Очень низкий
29	Настоятельно рекомендуется ЛФК	Низкий
Рекомендации по лечению активного или стабильного АС		
30	Взрослым больным, получающим иФНО α , условно не рекомендуется одновременное применение низкой дозы метотрексата	Низкий
31	Условно рекомендуется советовать пациентам самостоятельно выполнять упражнения для спины	Умеренный
32	Условно рекомендуются периодические осмотры и консультирование	Очень низкий
33	Условно рекомендуется участие в официальных школах для больных или	Умеренный

Продолжение табл. 1

№	Рекомендации	Уровень доказанности
	индивидуальное обучение самоконтролю за самочувствием	
34	Взрослым больным с поражением позвоночника или прогрессирующим остеопорозом позвоночника настоятельно не рекомендуется проводить лечение с помощью манипуляций на спине	Очень низкий
35	Взрослым больным с прогрессирующим артритом тазобедренного сустава настоятельно рекомендуется проведение тотального эндопротезирования тазобедренного сустава	Очень низкий
36	Взрослым больным с тяжелым кифозом условно не рекомендуется проведение плановой остеотомии позвоночника	Очень низкий
Рекомендации для взрослых с внескелетными проявлениями АС		
37	Больным с острым иритом (увеитом) настоятельно рекомендуется лечение у офтальмолога для уменьшения тяжести и продолжительности обострений и предотвращения осложнений	Очень низкий
38	Взрослым больным с рецидивирующим иритом (увеитом) условно рекомендуется назначать топические ГК без рецепта для самостоятельного домашнего использования в случае появления глазных симптомов для уменьшения тяжести или продолжительности обострения	Очень низкий
39	Взрослым с рецидивирующим иритом условно рекомендуется лечение моноклональными антителами к ФНО α , а не другими ГИБП	Низкий
40	Взрослым больным с воспалительным заболеванием кишечника не рекомендуется какой-либо конкретный НПВП в качестве предпочтительного для снижения риска ухудшения симптомов воспалительного заболевания кишечника	Очень низкий
41	Взрослым больным с воспалительными заболеваниями кишечника условно рекомендуется лечение моноклональными антителами к ФНО α , а не лечение другими ГИБП	Очень низкий
Оценка активности заболевания, визуализация и скрининг		
42	Условно рекомендуются регулярные осмотры с использованием валидированных показателей активности заболевания	Очень низкий
43	Условно рекомендуется использовать регулярный мониторинг концентрации СРБ или СОЭ	Очень низкий
44	Взрослым больным с активным АС условно рекомендуется не использовать стратегию лечения до достижения цели (стратегию Т2Т) с использованием целевых показателей ASDAS <1,3 (или 2,1), а использовать стратегию лечения, основанную на оценке врача (выделено мной. – Авт.)	Низкий
45	Условно рекомендуется скрининг на остеопению/остеопороз с использованием DXA	Очень низкий
46	Взрослым больным с синдесмофитами или другим поражением позвоночника условно рекомендуется скрининг на остеопороз/остеопению с помощью DXA-сканирования позвоночника и шейки бедра, без исследования других отделов костной системы	Очень низкий
47	Настоятельно рекомендуется не проводить скрининг нарушения проводимости сердца с помощью электрокардиографии	Очень низкий
48	Настоятельно рекомендуем не проводить скрининг клапанных пороков сердца с помощью эхокардиографии	Очень низкий
49	Пациентам с АС неясной активности, получающим ГИБП, условно рекомендуется проведение МРТ позвоночника или таза для оценки активности	Очень низкий
50	Взрослым больным со стабильным АС условно рекомендуется не проводить МРТ позвоночника или таза для подтверждения отсутствия активности болезни	Очень низкий
51	Взрослым больным с активным или стабильным АС, получающим любую терапию, не рекомендуется проводить повторные рентгенологические исследования позвоночника с запланированным интервалом (например, каждые 2 года) в качестве стандартного подхода	Очень низкий

Примечание. иФНО α – ингибитор фактора некроза опухоли α , ГК – глюкокортикоиды, ЛФК – лечебная физкультура, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, DXA – двойная рентгеновская абсорбциометрия, МРТ – магнитно-резонансная терапия.

ния рекомендаций, перечисленных в таблицах, не подразумевает приоритетности использования или рекомендуемой последовательности различных вмешательств. Помимо этого, авторы используют несколько градаций обязательности отдельных рекомендаций.

Строгая (настоятельная) рекомендация (Strong recommendation). Действие должно быть применено почти у всех пациентов, обычно имеется высококачественное обоснование рекомендации и высокая степень уверенности в том, что будущие исследования не изменят данное заключение, а также уверенность в том, что ожидаемые положительные эффекты вмешательства перевешивают возможные нежелательные эффекты. Не следует считать, что вмешательство имеет большие клинические преимущества.

Условная рекомендация (Conditional recommendation). Меры должны приниматься только в отдельных случаях, часто обоснованы некачественными доказательствами, или когда желательные и нежелательные последствия вме-

шательства более сбалансированы, или если предпочтения пациентов по отношению к данному вмешательству, предпочтительно, сильно различаются.

Можно заметить, что рекомендации для АС и нр-аксСпА практически идентичны. Всем пациентам рекомендовано назначение НПВП, причем если имеется высокая активность, то в постоянном режиме, а при стабильном состоянии (низкая активность / ремиссия) – можно использовать «по требованию». В качестве первого ГИБП АСР рекомендует использовать иФНО α , а затем ингибиторы ИЛ17 (секукинумаб или иксекизумаб). При первичной неэффективности иФНО α или наличии противопоказаний к их назначению (сердечная недостаточность или демиелинизирующие заболевания) рекомендуется переходить на ингибиторы ИЛ17, а не на второй иФНО α , в то же время при развитии вторичной неэффективности рекомендуется попробовать другой иФНО α . Интересно отметить, что в рекомендациях 2015 г. [2] сульфасалазин и памидронат были пред-

Таблица 2 Рекомендации по лечению взрослых больных нр-аксСпА

№	Рекомендации	Уровень доказанности
Рекомендации для взрослых больных с активным нр-аксСпА		
52	Настоятельно рекомендуется всех больных лечить НПВП	Очень низкий
53	Условно рекомендуется непрерывное лечение НПВП, а не по требованию	Очень низкий
54	Не рекомендуется какой-либо конкретный НПВП в качестве предпочтительного выбора	Очень низкий
55	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, нр-аксСпА условно рекомендуется лечение сульфасалазином, метотрексатом или тофацитинибом, а не отказ от лечения этими препаратами	Очень низкий
56	Взрослым больным с активным, несмотря на использование НПВП, нр-аксСпА настоятельно рекомендуется назначение иФНОα, а не лечение без этих препаратов	Высокий
57	Не рекомендуется какой-либо конкретный иФНОα в качестве предпочтительного выбора	Очень низкий
58	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, нр-аксСпА условно рекомендуется назначение иФНОα, а не тофацитиниба	Очень низкий
59	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, нр-аксСпА условно рекомендуется назначение секукинумаба или иксекизумаба, а не лечение без этих препаратов	Очень низкий
60	Взрослым больным с активным, несмотря на применение НПВП, нр-аксСпА условно рекомендуется лечение иФНОα, а не секукинумабом или иксекизумабом	Очень низкий
61	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, нр-аксСпА условно рекомендуется назначение секукинумаба или иксекизумаба, а не тофацитиниба	Очень низкий
62	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, нр-аксСпА, у которых имеются противопоказания к иФНОα, условно рекомендуются для лечения секукинумаб или иксекизумаб, а не сульфасалазин, метотрексат или тофацитиниб	Очень низкий
63	Взрослых больных с активным нр-аксСпА и первичной неэффективностью к первому иФНОα условно рекомендуется переключить на секукинумаб или иксекизумаб вместо переключения на другой иФНОα	Очень низкий
64	Взрослых больных с активным нр-аксСпА, у которых имеется вторичная неэффективность первого иФНОα, условно рекомендуется переключить на другой иФНОα, а не на другие ГИБП	Очень низкий
65	Взрослых больных с нр-аксСпА, у которых сохраняется активность, несмотря на лечение с использованием иФНОα, настоятельно не рекомендуется переключать на биоаналог этого же иФНОα	Очень низкий
66	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение с использованием иФНОα, нр-аксСпА условно рекомендуется не добавлять сульфасалазин или метотрексат, а переходить на другой ГИБП	Очень низкий
67	Настоятельно рекомендуется отказаться от лечения системными ГК	Очень низкий
68	Взрослым больным с изолированным сакроилиитом, у которых сохраняется активность, несмотря на лечение НПВП, условно рекомендуется лечение локальными ГК, а не лечение без этих препаратов	Очень низкий
69	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, энтезитом условно рекомендуется использовать локальные инъекции ГК, а не лечение без этих препаратов. Инъекций в область ахиллова сухожилия, надколенника и сухожилия четырехглавой мышцы следует избегать	Очень низкий
70	Взрослым больным с активным, несмотря на лечение НПВП, периферическим артритом, условно рекомендуется лечение локальными инъекциями ГК, а не лечение без этих препаратов	Очень низкий
71	Настоятельно рекомендуется ЛФК	Низкий
72	Условно рекомендуется активная ЛФК (контролируемая физическая нагрузка), которая лучше пассивных физиотерапевтических вмешательств (массаж, ультразвук, тепло)	Очень низкий
73	Условно рекомендуются наземные занятия ЛФК, а не водные терапевтические вмешательства	Очень низкий
Рекомендации для взрослых больных со стабильным нр-аксСпА		
74	Условно рекомендуется лечение НПВП по требованию, а не постоянный прием НПВП	Очень низкий
75	Взрослым больным, получающим иФНОα и НПВП, условно рекомендуется продолжать лечение только иФНОα, а не одновременно обоими препаратами	Очень низкий
76	Взрослым больным, получающим иФНОα и обычный синтетический базисный противовоспалительный препарат, условно рекомендуется продолжать лечение только иФНО, а не обоими препаратами	Очень низкий
77	Взрослым больным, получающим лечение ГИБП, условно рекомендуется не прекращать его	Низкий
78	Взрослым больным, получающим ГИБП, условно рекомендуется не уменьшать дозу препарата в качестве стандартного подхода	Очень низкий
79	Взрослым больным, получающим оригинальный иФНОα, настоятельно рекомендуется продолжать это лечение в течение всего периода и не переходить на его биоаналог	Очень низкий
Рекомендации для взрослых активных и стабильных больных нр-аксСпА		
80	Взрослым больным, получающим иФНОα, условно рекомендуется отказаться от совместного лечения низкими дозами метотрексата	Низкий
Оценка активности болезни и визуализация		
81	Условно рекомендуется регулярное обследование с использованием валидированного показателя активности заболевания	Очень низкий
82	Условно рекомендуется регулярный мониторинг концентрации СРБ или СОЭ	Очень низкий

Продолжение табл. 2

№	Рекомендации	Уровень доказанности
83	Взрослым больным с активным нр-аксСпА условно рекомендуется не использовать стратегию лечения до достижения цели (Т2Т), используя в качестве цели ASDAS <1,3 (или 2,1), а использовать стратегию лечения, которая основана на оценке врача	Очень низкий
84	Взрослым больным с неясной активностью, получающим ГИБП, условно рекомендуется проводить МРТ таза для оценки активности.	Очень низкий
85	Взрослым больным со стабильным нр-аксСпА условно рекомендуется не делать МРТ позвоночника для подтверждения отсутствия активности	Очень низкий
86	Взрослым больным с активным или стабильным нр-аксСпА, получающим любое лечение, условно рекомендуется не делать повторную рентгенографию позвоночника с запланированным интервалом (например, каждые 2 года) в качестве стандартного подхода	Очень низкий

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

ложены в качестве альтернатив для лечения пациентов с активным заболеванием и противопоказаниями к иФНОα, в то время как текущие рекомендации предполагают использование ингибиторов ИЛ17 в большинстве этих случаев (за исключением пациентов с высоким риском инфекций).

Обращает на себя внимание, что в данных рекомендациях уже определено место в терапевтической тактике при аксСпА такого препарата, как тофацитиниб, который при ревматоидном артрите активно используется уже не один год. АСР рекомендует его применять, после того как иФНОα и ингибиторы ИЛ17 оказались неэффективными. С другой стороны, как мы видим, не рекомендуется назначение метотрексата с иФНОα, равно как и строгое следование стратегии Т2Т (лечение до достижения цели), а также отмена или снижение дозы ГИБП у пациентов со стабильным заболеванием. Особо подчеркивается неприемлемость переключения на биоаналоги при использовании оригинального иФНОα. Сульфасалазин рекомендуется только при стойком периферическом артрите, когда иФНОα противопоказаны. Для пациентов с неопределенной активностью заболевания МРТ позвоночника или та-

за может помочь в оценке активности, однако при отсутствии признаков активности в ней нет необходимости. Следует особо подчеркнуть, что рутинный мониторинг рентгенологических изменений позвоночника не рекомендуется.

Авторы рекомендаций подчеркивают, что они предназначены для описания подхода к лечению типичного пациента и в них не могут быть предусмотрены все возможные клинические сценарии. Применение этих рекомендаций должно быть индивидуальным и требует тщательной оценки, обоснованного клинического суждения об обстоятельствах каждого пациента и учета предпочтений пациента.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2019;0(0):1-15. doi: 10.1002/acr.24025
2. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68:151-66.

К 75-летию ВАДИМА ИВАНОВИЧА МАЗУРОВА

В феврале 2020 г. ведущему российскому клиницисту, терапевту, ревматологу, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Ивановичу Мазурову исполняется 75 лет.

В 1969 г. Вадим Иванович окончил Военно-медицинскую академию. Он — доктор медицинских наук (1984), профессор (1989), заслуженный деятель науки Российской Федерации (1994), член-корреспондент РАМН (2000), академик РАМН по специальности «Ревматология» (2011), академик РАН (2012), член Президиума Северо-Западного отделения РАМН, почетный доктор Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2015), почетный доктор СЗГМУ им. И.И. Мечникова (2016), с 2009 по 2019 г. — главный терапевт-пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный терапевт-пульмонолог СЗФО, с 1995 по 2009 г. и с 2018 г. по настоящее время — главный ревматолог Санкт-Петербурга, главный ревматолог СЗФО, а также вице-президент Ассоциации ревматологов России, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина.

С 2000 по 2015 г. В.И. Мазуров являлся проректором по клинической работе СПбМАПО и СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с 2015 по 2018 г. — президентом СЗГМУ им. И.И. Мечникова. С 2018 г. и по настоящее время Вадим Иванович — главный научный сотрудник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. С 1996 г. по настоящее время он заведует кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

В 2004 г. В.И. Мазуров стал инициатором и организатором создания ревматологического центра на базе Северо-Западного окружного медицинского центра, а в 2006 г. под его руководством открыт центр терапии генно-инженерными биологическими препаратами на базе СПбМАПО (ныне — СЗГМУ им. И.И. Мечникова). На протяжении многих лет он занимается вопросами организации оказания специализированной медицинской помощи терапевтическим больным в Санкт-Петербурге и реализации Национального проекта «Здоровье».

В.И. Мазуров является признанным научным авторитетом, внесшим крупный вклад в развитие науки и под-



готовку научно-педагогических кадров, автором более 800 научных публикаций. Им создана известная в России и за рубежом научная школа, подготовлено 15 докторов и 48 кандидатов медицинских наук.

В.И. Мазуровым сформулирована оригинальная концепция общих нарушений цитокиновой регуляции при системных аутоиммунных (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит) и лимфопролиферативных заболеваниях. Определена роль методов визуализации суставов (МРТ и УЗИ), артроскопии с биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки и хряща для оценки прогрессирования остеодеструкции.

Разработаны и обоснованы принципы интенсификации лечения системных аутоиммунных заболеваний с помощью сочетанного применения базисных и генно-инженерных биологических препаратов, а также курсов полихимиотерапии цитостатическими и глюкокортикоидными препаратами, позволяющие получить стойкий и продолжительный лечебный эффект. Созданы регистры применения таргетных препаратов (ингибиторы ФНО, ИЛ6, ИЛ23, анти-В-клеточные препараты, ингибиторы Янус-киназ и др.) в ревматологии. Под руководством В.И. Мазурова в течение ряда лет разрабатывались подходы к трансплантации костного мозга при системных заболеваниях крови и соединительной ткани. Впервые в Вооруженных Силах Российской Федерации им были проведены трансплантации аутологичного костного мозга больным гемобластомами. Продолжением этих работ стало использование стволовых клеток в лечении некоторых системных аутоиммунных заболеваний.

Наиболее крупными научными трудами В.И. Мазурова являются: «Клиническая ревматология: руководство для практических врачей» (2001, 2005, 2020), «Поражение легких при диффузных болезнях соединительной ткани» (2002), «Лечение и профилактика болезней суставов» (2006), «Гематология: руководство для врачей» (2008), «Болезни суставов» (2008), «Подагра» (2009), «Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей» (2011), «Ревматология. Фармакотерапия без ошибок» (2017), «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах» (2019).

В.И. Мазуров — инициатор проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Запада, он председатель и сопредседатель оргкомитетов

целого ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов.

В.И. Мазуров является членом диссертационных советов СЗГМУ им. И.И. Мечникова, НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и Военно-медицинской академии, а с 2012 г. – председателем проблемной комиссии «Внутренние болезни, другие терапевтические заболевания, восстановительная медицина» СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Вадим Иванович – главный редактор журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова», член редакционных советов журналов «Медицинский академический журнал», «Научно-практическая ревматология», «Клиническая иммунология», «Скорая медицинская помощь» и др.

За выдающиеся достижения в области здравоохранения и охраны здоровья граждан В.И. Мазуров награжден орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, золотой медалью им. С.П. Боткина, медалью В.А. Шервинского, медалью имени академика Г.Ф. Ланга, почетным знаком имени академика РАМН В.И. Иоффе.

Редколлегия журнала «Научно-практическая ревматология» и вся ревматологическая общественность сердечно поздравляют Вадима Ивановича с юбилеем и желают ему оставаться таким же обаятельным и активным, радовать своих многочисленных учеников, сотрудников, коллег и больных новыми достижениями в диагностике и лечении абсолютно любых заболеваний даже при самых сложных диагнозах.