

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2020; 58(2)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

T.V. Dubinina — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Иностранные члены 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. Смоллен — профессор, Вена, Австрия
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тоғизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

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

Foreign members of the Editorial Board:

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



Фото на обложке:
Чельдиева Ф.А.,
Решетняк Т.М.,
Раденска-Лоповок С.Г.,
Корсакова Ю.О.,
Лила А.М.
«Антифосфолипидный син-
дром и системная красная
волчанка: какое заболева-
ние является причиной по-
вреждения органов?»
МРТ-изображение орга-
нов брюшной полости

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(2):119–240
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Логан»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 26.04.2020
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

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога	123
<i>Насонов Е.Л.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу.	133
<i>Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта	140
<i>Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Гриднева Г.И., Никишина Н.Ю., Герасимова Е.В., Гукасян Д.А., Касумова К.А., Лучихина Е.Л., Мисиюк А.С., Оскилко Т.Г., Румянцева О.А., Зленко Е.А., Тюрина Л.Н., Федоренко Е.В., Шорникова Н.В., Насонов Е.Л.</i>	
Частота саркопении в старших возрастных группах: оценка диагностических критериев	147
<i>Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г.</i>	
Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра.	154
<i>Исмагилова Р.Р., Заманова Э.С., Максудова А.Н.</i>	
Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите	160
<i>Агафонова Е.М., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В.</i>	
Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом	165
<i>Саидов Ё.У., Одилзода И.Ё., Хасанзода С.М., Охонова О.Д., Махмудов Х.Р.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования	171
<i>Каледа М.И., Никишина И.П., Глухова С.И., Степаненко Н.Ю.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Данные клинического и инструментального обследования больных с хронической болью в области плечевого сустава	178
<i>Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Бялик В.Е., Нурмухаметов М.Р., Роскидайло А.А., Федотов И.А.</i>	

ОБЗОРЫ

Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные	183
<i>Алекберова З.С., Насонов Е.Л.</i>	
Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой	191
<i>Муханов В.В., Рыбников А.В., Попкова Т.В., Макаров М.А.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Взаимосвязь онкологических и ревматических заболеваний	198
<i>Колтакова А.Д.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Вирус гепатита В и ревматические болезни	207
<i>Белов Б.С., Абдурахманов Д.Т.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II)	214
<i>Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лиля А.М.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов?	225
<i>Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Раденска-Лоповок С.Г., Корсакова Ю.О., Лиля А.М.</i>	
Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии	232
<i>Румянцева Д.Г., Подряднова М.В., Румянцева О.А., Урумова М.М., Эрдес Ш.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №24 от 28 февраля 2020 г.	238
--	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts 123
Nasonov E.L.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Diagnosis for risk for falls and their prevention: draft clinical guidelines by the Association
of Rheumatologists of Russia and the Russian Osteoporosis Association 133
Safonova Yu.A., Zotkin E.G., Toroptsova N.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older).
Generalization of 40 years' experience 140
*Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Gridneva G.I., Nikishina N.Yu., Gerasimova E.V., Gukasian D.A.,
Kasumova K.A., Luchikhina E.L., Misiyuk A.S., Oskilko T.G., Rumyantseva O.A.,
Zlepko E.A., Tyurina L.N., Fedorenko E.V., Shornikova N.V., Nasonov E.L.*
- The frequency of sarcopenia in older age groups: evaluation of diagnostic criteria 147
Safonova Yu.A., Zotkin E.G.
- Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus: regional registry data 154
Ismagilova R.R., Zamanova E.S., Maksudova A.N.
- Assessment of coxitis progression in early axial spondyloarthritis 160
Agafonova E.M., Erdes Sh., Dubinina T.V., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V.
- The prevalence of traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and in those with psoriatic arthritis 165
Saidov Yo.U., Odilzoda I.Yo., Khasanzoda S.M., Okhonova O.D., Mahmudov Kh.R.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: results from a retrospective study 171
Kaleda M.I., Nikishina I.P., Glukhova S.I., Stepanenko N.Yu.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Data from clinical and instrumental examinations of patients with chronic pain in the shoulder joint. 178
*Nesterenko V.A., Karateev A.E., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A.,
Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Roskidailo A.A., Fedotov I.A.*

REVIEWS

- Prospects for using colchicine in medicine: new evidence 183
Alekberova Z.S., Nasonov E.L.
- Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. 191
Mukhanov V.V., Rybnikov A.V., Popkova T.V., Makarov M.A.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- The relationship between of cancers and rheumatic diseases 198
Koltakova A.D.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Hepatitis B virus and rheumatic diseases 207
Belov B.S., Abdurakhmanov D.T.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part II) 214
Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: what disease is a cause of organ damages? 225
Cheldieva F.A., Reshetnyak T.M., Radenska-Lopovok S.G., Korsakova Yu.O., Lila A.M.
- The severe course of drug therapy-resistant ankylosing spondylitis 232
Rumyantseva D.G., Podryadnova M.V., Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Erdes Sh.

INFORMATION

- Protocol of the Meeting of the Specialized Commission of the Expert Council, Ministry of Health of Russia,
in the specialty «Rheumatology» No. 24 dated February 28, 2020 238

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога

Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 25.03.2020

В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, расположенная в центральном регионе Китая) зарегистрирована вспышка новой инфекции, получившей рабочее название 2019-nCoV, которая быстро распространилась практически по всей территории земного шара и приняла характер пандемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новое название этого заболевания — коронавирусная болезнь (coronavirus disease, COVID-19), а Международный комитет по таксономии вирусов переименовал 2019-nCoV в SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2). Развитие пандемии COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, которые еще предстоит сформулировать. Уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), может иметь немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и, возможно, будет способствовать совершенствованию их терапии. Что касается перспектив пациентов с ИВРЗ, то, хотя развитие COVID-19 при них, к счастью, еще не описано, можно полагать, что инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) способно вызывать обострение патологического процесса, а тяжелая патология иммунной системы и сопутствующие коморбидные заболевания — утяжелять течение инфекции. Поскольку, согласно современным представлениям, именно «гипериммунный» ответ, а не только действие самого вируса лежит в основе поражения легких и летальности при COVID-19, особое внимание привлекают эффекты «противоревматической» терапии, включающей глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты и «таргетные» БПВП, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19. Имеются значительные теоретические предположения для «репозиционирования» (drug repurposing) некоторых широко применяемых в ревматологии лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и его осложнений. Рассматриваются перспективы изучения иммунопатологии COVID-19 и теоретические обоснования применения аминоксанолиновых препаратов, моноклональных антител к ИЛ6, а также ингибиторов Янус-киназы для профилактики осложнений и лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-Cov-2; острый респираторный дистресс-синдром; иммуновоспалительные ревматические заболевания.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–132.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): A RHEUMATOLOGIST'S THOUGHTS Nasonov E.L.^{1,2}

In December 2019, an outbreak of a novel infection under the working name 2019-nCoV was registered in Wuhan (the Hubei Province located in China's central region), which has quickly spread throughout almost the entire world and become pandemic. The World Health Organization (WHO) proposed a new name coronavirus disease (COVID-19) for this disease, whereas the International Committee on Virus Taxonomy renamed 2019-nCoV as SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2). The development of the COVID-19 pandemic is not only of great social importance, but also draws the attention of a medical community to the fundamentally new clinical and fundamental problems of the immunopathology of human diseases that are yet to be formulated. The unique experience gained in rheumatology from studies of the pathogenetic mechanisms and pharmacotherapy of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) can be of great importance for deciphering the nature of the pathological processes that underlie the severe, potentially fatal complications of COVID-19, and may assist in improving their therapy. As for prospects in patients with IMIRDs, although the development of COVID-19 in the presence of IMIRDs has not yet fortunately been described, infection with SARS-CoV-2, like other viruses, can be assumed to cause an exacerbation of the pathological process, whereas severe immune system pathology and comorbidities can worsen the course of infection. Since, according to the current concepts, it is the «hyperimmune» response, and not just the effect only of the virus itself, that underlies lung damage and deaths from COVID-19, special attention is drawn to the effects of antirheumatic therapy that includes glucocorticoids, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), biological agents, and targeted DMARDs, which can have a multidirectional effect on the course of COVID-19. There are significant theoretical prerequisites for the repurposing of some drugs widely used in rheumatology for the treatment of COVID-19 and its complications. Consideration is given to the prospects of studying the immunopathology of COVID-19 and to the theoretical justifications for the use of antimalarial 4-aminoquinolines, anti-cytokine monoclonal antibodies (mAbs), and Janus kinase inhibitors for the prevention of complications and for the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; acute respiratory distress syndrome; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases.

For reference: Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):123–132 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132

Коронавирусы (*Coronaviridae* – CoV) – семейство крупных РНК-содержащих вирусов, поражающих человека и животных; их название навеяно электронно-микроскопическим «образом» вируса, напоминающим солнечную корону [1]. Описано 4 класса коронавирусов: альфа, бета, гамма и дельта. В течение последних 20 лет человечество столкнулось с двумя эпидемиями инфекции бета-коронавирусами, одна из которых была связана с вирусом SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome, SARS), возбудителем атипичной пневмонии (2002) [2], а вторая – с вирусом MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (2015) [3]. В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, расположенная в центральном регионе Китая) зарегистрирована вспышка новой инфекции, получившей рабочее название 2019-nCoV [4], которая быстро распространилась практически по всей территории земного шара и приобрела характер пандемии [5–8]. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новое название этого заболевания – коронавирусная болезнь (coronavirus disease, COVID-19) [5], а Международный комитет по таксономии вирусов переименовал 2019-nCoV в SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) [9]. По данным на начало апреля 2020 г., подтверждено более 1,5 млн случаев заражения SARS-CoV-2 в 187 странах и территориях, которые закончились летальными исходами более чем у 90 тыс. пациентов.

Развитие пандемии COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, которые еще предстоит сформулировать. Однако уже сейчас очевидно, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), может иметь немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и, возможно, будет способствовать совершенствованию их терапии. Что касается перспектив пациентов с ИВРЗ, то, хотя развитие COVID-19 при них, к счастью, еще не описано, можно полагать, что инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) способно вызывать обострение патологического процесса [10, 11], а тяжелая патология иммунной системы и сопутствующие коморбидные заболевания – утяжелять течение инфекции. Поскольку, согласно современным представлениям,

именно «гипериммунный» ответ, а не только действие самого вируса лежит в основе поражения легких и летальности при COVID-19 [12], особое внимание привлекают эффекты «противоревматической» терапии, включающей глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» БПВП, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19. Более того, существуют значительные теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [13] некоторых широко применяемых в ревматологии лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и его осложнений.

Материалы, касающиеся эпидемиологии, диагностики, клинических и лабораторных проявлений и подходов к лечению COVID-19, представлены в серии оригинальных публикаций [14–19], многочисленных обзорах [20–24] и широко освещаются в средствах массовой информации. Поэтому представляется целесообразным лишь коротко рассмотреть практические подходы к профилактике и диагностике COVID-19, которые необходимо принимать во внимание врачам-ревматологам в их клинической практике, в том числе в процессе взаимодействия с пациентами, сконцентрировав основное внимание на перспективах дальнейших клинических и научных исследований.

Клинические проявления

Вирус SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным и контактным путем, инкубационный период составляет 2–5 дней и может сопровождаться явлениями «простуды» (common cold). Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности (табл. 1). К основным симптомам в дебюте заболевания относятся лихорадка (не у всех пациентов), утомляемость, ощущение тяжести в грудной клетке, заложенность носа, чиханье, непродуктивный кашель, одышка, боль в горле, миалгии, озноб, головная боль, диарея, которые неотличимы от симптомокомплекса, наблюдаемого при других респираторных инфекциях. Однако у некоторых пациентов уже в конце первой недели болезни могут развиваться тяжелые потенциально смертельные осложнения – пневмония, ОРДС, а также поражение почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Патология легких при COVID-19 характеризуется массивной инфильтрацией «иммунными» клетками [25, 26] и клинически проявляется тяжелой гипоксией, для коррекции которой нередко требуется проведение респираторных процедур, включая искусственную вентиляцию легких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [6, 27, 28]. Особенно характерно тяжелое течение заболевания для лиц пожилого возраста, имеющих коморбидную (или мультиморбидную) патологию [29, 30]. По данным метаанализа большой группы пациентов с COVID-19 (n=46 248), тяжелое течение заболевания ассоциировалось с артериальной гипертензией [отношение шансов (ОШ) 2,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,146–3,83], диабетом, кардиоваскулярными заболеваниями (относительный риск 3,42; 95% ДИ 1,88–6,22), болезнями органов дыхания (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,76–3,44). В целом частота летальных осложнений у госпитализиро-

Таблица 1 Клинические варианты COVID-19

Клинические типы	Симптомы
Умеренный	Отсутствие пневмонии или умеренная пневмония
Тяжелый	Одышка, частота дыхательных движений ≥ 30 в 1 мин, сатурация кислорода крови $\leq 93\%$, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе < 300 и/или обнаружение легочных инфильтратов $> 50\%$ в течение 24–48 ч
Критический	Дыхательная недостаточность, септический шок и/или множественная органная дисфункция либо недостаточность

ванных пациентов колебалась от 3 до 11%, общая летальность достигает 3%. Необходимо особо подчеркнуть, что для ИБПЗ характерна высокая частота кардиометаболической [31, 32] и легочной коморбидности [33, 34], что в случае развития COVID-19 может способствовать снижению эффективности терапии, а тяжесть самих ИБПЗ — затруднять диагностику этой патологии. По нашим данным, полученным в рамках международного исследования **CORRONA** (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America) у 200 пациентов с ревматоидным артритом (РА; средний возраст — 55 лет), частота артериальной гипертензии составила 60%, у 21% имела место ишемическая болезнь сердца [35].

Диагностика

Дифференциальная диагностика COVID-19 должна проводиться со всеми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, другие коронавирусы), микоплазменной, хламидийной и бактериальными инфекциями, и она затруднена из-за отсутствия характерных для COVID-19 клинических проявлений и нарушений, выявляемых при использовании рутинных лабораторных тестов [36]. Принимая во внимание отсутствие специфической противовирусной терапии и невозможность вакцинации, ранняя диагностика COVID-19 крайне необходима для немедленной изоляции пациента от здоровой популяции с целью не допустить распространения инфекции. При подозрении на развитие COVID-19 необходимо учитывать наличие перечисленных выше неспецифических симптомов (однако нередко инфекция протекает бессимптомно) и, что особенно важно, анамнестические данные о пребывании в странах, в которых зарегистрирована эпидемия COVID-19, самих пациентов или лиц, с которыми они контактировали.

Лабораторные нарушения при COVID-19 также неспецифичны, но имеют важное значение для оценки прогноза заболевания [37]. У «тяжелых» пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, наблюдается более выраженное (1,5–3-кратное) увеличение уровней следующих показателей по сравнению с пациентами, не требующими госпитализации: лейкоцитов, нейтрофилов (в сочетании с относительной и абсолютной лимфопенией), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, креатинина, сердечного тропонина, D-димера, прокальцитонина. Следует подчеркнуть, что увеличение концентрации прокальцитонина отражает не персистенцию вируса, а присоединение бактериальной инфекции. Полагают, что исследование новых биомаркеров сепсиса у пациентов с COVID-19 может иметь важное значение для ранней диагностики сопутствующей бактериальной инфекции и оценки риска летальности [38, 39].

Отмечена связь между летальностью и патологией свертывания крови — увеличением протромбинового времени, повышением концентрации D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена [40, 41], а также тромбоцитопенией [42]. Примечательно, что развитие синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции имело место у 2/3 погибших пациентов и только у 6% выживших [41]. Таким образом, исследование «коагуляционных» тестов должно входить в стандарты мониторинга пациентов с COVID-19.

Для подтверждения диагноза COVID-19 необходимо проведение анализа РНК вируса SARS-Cov-2 с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в комбинации с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в мазках из носоглотки или ротоглотки [43, 44]. Следует, однако, обратить внимание на трудности, возникающие при сборе образцов, их транспортировке, хранении, а также на то, что в начале заболевания положительные результаты ПЦР определяются только у 30–60% пациентов. Все это вместе взятое лимитирует использование этого теста для ранней диагностики инфекции [45]. В настоящее время в России зарегистрировано несколько тест-систем для ПЦР-диагностики инфекции SARS-Cov-2. Наиболее часто используют тест-систему ГНЦ «Вектор», однако до настоящего времени в открытой печати материалы, касающиеся ее чувствительности и специфичности, не опубликованы. Следует обратить внимание, что недостаточная чувствительность («ложноотрицательные» результаты) делает невозможным выявление заболевания в ранней стадии или может приводить к преждевременной выписке пациента из стационара, а низкая специфичность («ложноположительные» результаты) — к гипердиагностике, связанной с распространением среди населения нескольких сезонных коронавирусов, вызывающих лишь легкую патологию верхних дыхательных путей, не требующую изоляции пациентов.

Имеются данные о том, что компьютерная томография (КТ) высокого разрешения позволяет выявлять типичные рентгенографические изменения в легких («матовое стекло», множественные участки консолидации и/или периферические интерстициальные изменения) почти у всех пациентов с COVID-19 [46], в том числе и при отрицательных результатах ПЦР [47–52]. В то же время следует обратить внимание на сложность интерпретации результатов КТ в случае развития COVID-19 у пациентов с ИБПЗ, у которых, как уже отмечалось, имеет место высокая частота коморбидной легочной патологии.

Для ревматологов особое значение имеет тот факт, что некоторые клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при COVID-19, могут иметь место в дебюте или при обострении ИБПЗ. К ним относятся артралгии, миалгии, цитопении (лейкопения, в первую очередь лимфопения), тромбоцитопения, острая интерстициальная пневмония, миокардит, венозный тромбоз, увеличение концентрации острофазовых белков, D-димера, ферритина и антифосфолипидных антител.

Перспективы противовоспалительной фармакотерапии

Поскольку, как уже отмечалось, специфические противовирусные препараты для лечения COVID-19 не разработаны [53, 54], ведение пациентов основано на симптоматической и эмпирической противовирусной терапии (ее эффективность не доказана) и, при необходимости, применении интенсивных методов лечения. Центральное место в симптоматической терапии занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), значение которых детально рассмотрено в обзоре А.Е. Каратеева*. В то

*Доступен по ссылке: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2858>

же время высокая летальность у пациентов с COVID-19, связанная с развитием тяжелого поражения легких и системной полиорганной патологии, привлекла внимание к роли иммунных механизмов в развитии осложнений коронавирусной инфекции [12, 55] и возможностям противовоспалительной терапии для их предотвращения и лечения. В контексте обсуждаемых нами практических проблем речь в первую очередь идет о 4-аминохинолиновых («антималарийных») препаратах и ГК.

Напомним, что хлорохин и гидроксихлорохин, синтетические производные хинина (4-аминохинолиновые препараты), применяются в медицине более 70 лет — вначале для лечения малярии, а затем и широкого круга ИВРЗ [56]. На молекулярном уровне действие аминохинолиновых препаратов связано с изменением локального внутриклеточного pH в фагоцитирующих клетках, интерференции с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляции активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции. На клеточном уровне эти препараты за счет разнообразных недостаточно изученных механизмов (включая перечисленные выше) ингибируют функцию «иммунных» клеток: дендритные и антигенпрезентирующие клетки (моноциты, макрофаги, В-клетки). Конкретные иммунные эффекты 4-аминохинолинов связаны с подавлением экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости, презентации антигенов, иммунной активации (снижение экспрессии CD154 на мембране Т-клеток), синтеза «провоспалительных» цитокинов, в том числе интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИФН γ), сигнальных путей, ассоциирующихся с Толл-подобными рецепторами 7 (Toll-like receptor — TLR7) и TLR9 моноцитов/макрофагов, в том числе cGAS (cyclic GMP-AMP synthase)-SING (stimulator of interferon genes), регулирующих транскрипцию генов ИФН типа I (и других «провоспалительных» генов), играющих фундаментальную роль в развитии ИВРЗ [57]. Примечательно, что наряду с антималарийным и иммуномодулирующим эффектами продемонстрирована способность аминохинолиновых препаратов подавлять развитие грибковой и вирусной инфекции, в том числе широкого спектра РНК-содержащих вирусов, вируса иммунодефицита человека, SARS-CoV-1 [58–60]. Потенциальные механизмы, определяющие антивирусную активность аминохинолиновых препаратов, суммированы в обзоре [59]. Все это вместе взятое послужило основанием для репозиционирования аминохинолиновых препаратов для профилактики и лечения COVID-19 [61–65], предварительные данные об эффективности которых обобщены в систематическом обзоре, включающем 6 исследований [65]. Оказалось, что лечение хлорохином приводит к более быстрому исчезновению лихорадки, улучшению функции легких (по данным КТ) и сокращению периода выздоровления по сравнению с контрольной группой. Оптимальный режим дозирования и продолжительность терапии аминохинолиновыми препаратами при COVID-19 не известны, но, вероятно, не отличаются от общепринятой в ревматологии тактики применения этих препаратов. Хотя лечение аминохинолиновыми препаратами характеризуется очень хорошим профилем безопасности, необходимо помнить о возможности развития нежелательных лекарственных

реакций (НЛР), в том числе тошноты, рвоты, диареи, миопатии, нарушения ритма и проводимости сердца (в первую очередь уменьшение интервала QT) и ретинопатии. Следует, однако, подчеркнуть, что НЛР (в первую очередь, наиболее серьезное осложнение — ретинопатия) возникают главным образом при длительном приеме (>10 лет) высоких ежедневной (>5 мг/кг) и кумулятивной (600–1000 г) доз аминохинолиновых препаратов и при наличии тяжелого нарушения функции почек.

Место терапии ГК при COVID-19 не ясно [28, 66, 67]. В ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК, в том числе и для лечения «критических» жизнеугрожающих осложнений ИВРЗ [68, 69]. Это определяется чрезвычайно широким спектром их противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [70], но лимитируется развитием НЛР, в первую очередь при использовании ГК в высоких дозах и в течение длительного времени [71]. Потенциально ГК могут блокировать синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» (см. ниже) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [14]. Материалы метаанализов и систематических обзоров свидетельствуют о благоприятном влиянии короткого курса ГК в низких или средних дозах на течение септического шока и ОРДС с рефрактерной гипоксемией, в том числе связанной с SARS-CoV и MERS-CoV [72–75]. В то же время имеются данные о том, что лечение ГК пациентов, страдающих MERS-CoV, не приводит к снижению летальности, вызывает увеличение вирусной нагрузки и замедление клиренса РНК MERS-CoV [66, 76], а при гриппозной пневмонии может вызывать увеличение летальности [67]. Однако вирусная нагрузка не коррелирует с нарастанием тяжести заболевания [14, 77], а в большинстве исследований, в которых получены отрицательные результаты, использовались высокие дозы ГК. В настоящее время запланировано рандомизированное клиническое исследование (РКИ), посвященное оценке эффективности короткого курса низких/умеренных доз ГК у пациентов с COVID-19 [78]. Тем не менее, согласно рекомендациям ВОЗ, применение ГК не входит в стандарты лечения ОРДС при COVID-19 [79].

В свете проблем иммунопатологии COVID-19 большой интерес вызывает возможность развития у многих пациентов «гипериммунной» патологии, напоминающей синдром «цитокинового шторма» [80, 81] (табл. 2). Патогенетическими разновидностями этого синдрома являются вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) взрослых [82], синдром активации макрофагов (САМ) [83, 84] и синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) онкологических заболеваний [85]. Следует напомнить, что САМ — хорошо известное тяжелое осложнение ИВРЗ у детей и взрослых, включая системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), болезнь Стилла взрослых, а также системную красную волчанку (СКВ), спондилоартрит и т. д. [80]. В качестве основных клинико-лабораторных проявлений этих патологических состояний выступают интермиттирующая лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, поражение легких (включая ОРДС). Патогенетическую основу синдрома составляет гиперпродукция

широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, характеризующих активацию врожденного иммунитета, Th1- и Th17-типов иммунного ответа: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО α , ИФН γ -индуцибельного белка 10, ИФН α и ИФН β , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ1 α), хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.). Примечательно, что сходный профиль гиперпродукции цитокинов и хемокинов наблюдается при тяжелом течении COVID-19, ассоциирующемся с неблагоприятным прогнозом заболевания [14]. Подтверждением активации Th17-типа иммунного ответа является увеличение в периферической крови пациентов с COVID-19 числа высоко патогенных CCR4+CCR6+Th17-клеток [25, 86]. Ранее биомаркеры, отражающие Th17-тип иммунного ответа, обнаружены при MERS-CoV, SARS-CoV и гриппе [87–89]. В других исследованиях было показано, что при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 с поражением легких в периферической крови наблюдается накопление «патогенных» Т-клеток, синтезирующих ГМ-КСФ, который, активируя CD14+CD16+ «воспалительные» моноциты, индуцирует продукцию ИЛ6 и других «провоспалительных» медиаторов [90]. С клинической точки зрения важное значение имеет тот факт, что увеличение концентрации ИЛ6, а также ферритина и D-димера (лабораторные биомаркеры «цитокинового шторма») коррелирует с тяжестью COVID-19 и риском летального исхода болезни [91, 92]. Таким образом, развитие «цитокинового шторма» следует рассматривать в качестве важнейшего патогенетического компонента жизнеугрожающих осложнений у пациентов с COVID-19.

Все это вместе взятое позволяет обсуждать перспективы инновационных методов противовоспалительной терапии (в первую очередь ГИБП), широко применяемых при ИВРЗ (или находящихся в стадии разработки), для лечения тяжелых форм COVID-19 (табл. 3). Например, имеются данные о том, что блокирование «провоспалительного» цитокина ИЛ1 с использованием рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ1 (анакинры) улучшает выживаемость пациентов с «гипервоспалением» на фоне сепсиса [93] и пациентов с вторичным ГЛГ [94]. Подавление ИЛ6 [95–98] и ИЛ1 [99] с использованием моноклональных антител (мАТ) рассматривается как перспективный метод лечения синдрома «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности гуманизированных мАТ к ИЛ6-рецепторам – тоцилизумаба (ТЦЗ) – у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [100]. В исследование было включено 20 пациентов, у 15 из которых после однократной инфузии ТЦЗ отмечены

снижение потребности в кислородной терапии, нормализация температуры тела, нормализация концентрации С-реактивного белка (СРБ), уровня лимфоцитов. Запланировано РПКИ ТЦЗ [Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 – TACOS] (ClinicalTrials.gov: NCT04306705) для лечения пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19 и увеличением концентрации ИЛ6. Разработаны предварительные рекомендации, касающиеся применения ТЦЗ для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых подозревается развитие синдрома «цитокинового шторма». К основным положениям этого документа относятся следующие: мультидисциплинарный подход, основанный на консенсусе специалистов – реаниматологов, гематологов, инфекционистов и ревматологов; доказательства развития «гипервоспаления», в том числе увеличение концентрации ИЛ6, ферритина, высокое значение HScore (reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score; <http://saintantoine.aphp.fr/score>) в динамике; исключение других форм инфекционной патологии, кроме SARS-CoV2. Рекомендуются дозы ТЦЗ составляют 400 мг (масса тела пациента 50–60 кг), 600 мг (60–85 кг) и 800 мг (>85 кг). В процессе лечения необходимо мониторировать концентрацию ферритина, уровень тромбоцитов, ИЛ6, АСТ/АЛТ, фибриногена, прокальцитонина и СРБ. Запланировано РКИ (NCT02780583), предметом которого будет применение анакинры для лечения синдрома «цитокинового шторма» у детей и взрослых. Кроме того, получены данные об эффективности блокады ИЛ18 у детей с редким генетически детерминированным аутовоспалительным заболеванием (NLRC4-ассоциированная инфламмасоматия), протекающим с синдромом «цитокинового шторма» [101]. мАТ к ИФН γ прошли регистрацию Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения семейного ГЛГ и проходят клинические испытания для лечения вторичных форм этой патологии [102].

Другое направление фармакотерапии COVID-19 связано с использованием низкомолекулярных химиче-

Таблица 2 Клинические проявления у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и их связь с критериями синдрома «цитокинового шторма»

Критерии HLH-04 [110]	HScore [111]	Клинические проявления COVID-19 [14, 16–19]
Лихорадка	Лихорадка	+
Спленомегалия	Спленомегалия	Нет данных
	Гепатомегалия	Нет данных
Анемия	Анемия	+
Тромбоцитопения	Тромбоцитопения	+
Нейтропения	Нейтропения	+
Гипертриглицеридемия	Гипертриглицеридемия	Нет данных
Гипофибриногенемия	Гипофибриногенемия	+
Гемофагоцитоз	Гемофагоцитоз	Нет данных
Снижение содержания ЕК-клеток		Нет данных
Гиперферритинемия	Гиперферритинемия	+
Увеличение уровня растворимых CD25	Увеличение уровня растворимых CD25	Нет данных

Примечание. HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis (ГЛГ); HScore – reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score (счет реактивного ГЛГ); ЕК-клетки – естественные киллерные клетки.

Таблица 3 Роль цитокинов в развитии ИВРЗ и синдрома «цитокинового шторма»

Цитокины	Клетки	Клеточные мишени и эффекты	Патогенетическое значение	Сигнальный путь	Синдром «цитокинового шторма»	Регистрация препаратов
ФНО α	Моноциты Макрофаги	Лейкоциты: синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ Эндотелий: неоваскуляризация Лимфоциты: ингибция T _{рег}	Воспаление Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения	TRAF2, NF- κ B	+	Ингибиторы ФНО α (мАТ, РБ): РА, АС, псориаз, ПсА
ИЛ6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки	T-клетки: пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток, подавление T _{рег} В-клетки: выживаемость, синтез антител Гепатоциты: синтез острофазовых белков	Воспаление Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники	JAK1, JAK2 STAT1, STAT3	+	Ингибиторы ИЛ6 (мАТ); РА, ГКА, системный ЮИА Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)
ИЛ1 α/β	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Лейкоциты: активация Синовиальные фибробласты T-клетки: дифференцировка Th17-клеток Эндотелий: вазодилатация Хондроциты: синтез матриксных металлопротеиназ	Воспаление Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО α и ИЛ6	MyD88, IRAKs, TRAFs	+	Ингибиторы ИЛ1 (мАТ, РБ): высокая эффективность при системной ЮИА и аутовоспалительных заболеваниях
ИЛ17 A/F	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные ЕК-клетки	Миелоидные клетки: хемотаксис Нейтрофилы: хемотаксис Эндотелий: неоваскуляризация	Воспаление ?	MAPK, C/EBP β , NF- κ B	+	Ингибиторы ИЛ17A (мАТ): псориаз, ПсА, АС
ИЛ23	Макрофаги Дендритные клетки	Th17-клетки: развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ21 и ИЛ22	Th17-иммунный ответ	TYK2, JAK2 STAT3, STAT4	Нет данных	Ингибиторы ИЛ23/12 и ИЛ23 (мАТ): Псориаз, ПсА Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ИЛ21	Th17-клетки, Th2-клетки, ЕК-клетки, Т-фолликулярные клетки	В-клетки: созревание Плазматические клетки: синтез антител	Не установлена	JAK1, JAK3 STAT5, STAT3	Нет данных	Ингибиторы ИЛ21 (мАТ): нет данных Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб)
ИЛ12	Макрофаги Дендритные клетки	Th1-клетки	Клеточный иммунный ответ, пластичность Th17-клеток	JAK2, TYK2 STAT4	+	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): псориаз, ПсА, СКВ (фаза II) Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ГМ-КСФ	Моноциты Макрофаги Лимфоциты Стромальные клетки	Миелоидные клетки: дифференцировка, пролиферация Макрофаги: провоспалительный фенотип Дендритные клетки: активация	Воспаление Боль	JAK2	+	Ингибиторы ГМ-КСФ (мАТ) РА (фаза II) Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ИФН $\alpha/\beta/\gamma$	Плазматоцитоподобные дендритные клетки	CD8+ клетки: цитотоксичность ЕК-клетки: цитотоксичность Th1-клетки: поляризация В-клетки: дифференцировка, переключение изотипа IgG	Воспаление	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2, STAT3	?	Ингибиторы ИФН типа I (мАТ) Нет данных Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)
ИЛ18	Иммунные и не иммунные клетки	Индукцирует Th1-клетки (+ИЛ12): ИФН γ ЕК-клетки (+ИЛ2): ИФН γ Th2-клетки: ИЛ3, ИЛ9, ИЛ13	Воспаление Аллергия	MyD88, IRAKs, NF- κ B	+	Ингибиторы ИЛ18 (рекомбинантный ИЛ18-связывающий белок) Нет данных

Примечание. РБ – рекомбинантные белки; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; ГКА – гигантоклеточный артериит; JAK – Janus kinases; TYK – tyrosine-protein kinase; T_{рег} – T-регуляторные клетки; 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.

ски синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы — Janus-киназы (JAK), которые обладают чрезвычайно широким спектром противовоспалительных [103, 104], а возможно, и противовирусных эффектов. Следует напомнить, что механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетку определяется рецептор-опосредованным фагоцитозом, в реализации которого участвует ангиотензинпревращающий фермент 2, экспрессирующийся на мембране альвеолярных эпителиальных клетках легких, а также почек, кровеносных сосудов и почек [105]. Регулятором эндоцитоза является представитель семейства NAK (Numb-associated family of protein kinases) — AP2-ассоциированная протеин-киназа 1 (AAK1), разрушение которой блокирует пассаж вируса внутрь клеток и внутриклеточную сборку вирусных частиц [106]. Недавно было установлено, что наряду с некоторыми онкологическими препаратами (сунитиниб, эрлотиниб) в роли специфического ингибитора AAK1 может выступать ингибитор JAK 1/2 барицитиниб, который, кроме того, связывается с циклин G-ассоциированной киназой, также участвующей в регуляции эндоцитоза [107]. Примечательно, что другие ингибиторы JAK (тофациитиниб, а также руксолитиниб), хотя и обладали противовоспалительной активностью, сходной с барицитинибом, не ингибировали AAK1 [108]. Способность к двойной ингибиции — эндоцитозу вируса и сигнализации JAK-зависимых «провоспалительных» цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе

синдрома «цитокинового шторма», а также накопленные в процессе лечения ИВРЗ многочисленные данные, касающиеся хорошего профиля безопасности, делают барицитиниб весьма перспективным препаратом для профилактики и лечения осложнений COVID-19. В настоящее время получены первые данные, свидетельствующие об эффективности руксолитиниба (как и барицитиниба, ингибирующего JAK 1/2) у взрослых пациентов с вторичным ГЛГ [109]. Это позволяет предположить, что именно противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, а не противовирусная активность, определяют эффективность ингибиторов JAK при лечении синдрома «цитокинового шторма», связанного с вирусными инфекциями.

Хочу надеяться, что уникальные знания, накопленные в ревматологии в отношении иммунопатологии ИВРЗ и их фармакотерапии, будут востребованы современной медицинской наукой для борьбы с серьезным вызовом человечеству — пандемией COVID-19.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и подготовил рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology. 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
- Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8:S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x
- Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed 16.02.2020).
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Jan 16. doi: 10.1002/jmv.25678
- WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 52. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed 05.03.2020).
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronaviruses: the species and its virus — a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020 Feb 11. doi: 10.1101/2020.02.07.937862
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8). pii: E762. doi: 10.3390/v11080762
- Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
- 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
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 (pub. online 2020 March 3). doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):P507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Lei C, Huigo L, Wei L, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2020 Feb;43:E005.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 24. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x

21. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766
22. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25757
23. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020 Mar 3:102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434
24. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al.; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological finding of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020. (Pub. Feb 18, 2020). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
26. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020. doi: 10.20944/preprints202002.0220.v2
27. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14;9(1):558-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644
28. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0
29. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
30. Yang J, Sheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systemic reviews and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020. doi: 10.1016/J.ijid.2020.03.017
31. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(4):362-5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
[Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):362-5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365 (In Russ.)].
32. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(8):461-74. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
33. Arrossi AV. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):667-77. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.011
34. Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evaluation and management. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):617-36. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.008
35. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):283-9. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289
[Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283-9. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289 (In Russ.)].
36. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus [2019-nCoV] infected pneumonia. *Mil Med Res.* 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
37. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi: org/10.1515/ccim-2020-0198
38. Lippi G. Sepsis biomarkers: past present and future. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1281-3. doi: 10.1515/cclm-2018-1347
39. Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):333-8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338
[Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Role of biomarkers in the diagnosis of bacterial infections in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):333-8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338 (In Russ.)].
40. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/jth.14768
42. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar 13. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
43. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14;9(1):582-5. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265
44. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 20:1-26. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095
45. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. doi: 10.1515/cclm-2020-0285
46. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radio.202002030
47. Huang O, Liu T, Huang L, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radiol.20200330
48. Xie X, Zghong Z, Zhao M, et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radiol.20200343
49. Tao Ai, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;200642. doi: 10.1148/radiol.20200642
50. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020 Mar 10:200823. doi: 10.1148/radiol.20200823
51. Yan Li, Liming Xia Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgen: I-7.* doi: 10.2214/AJR.20.22954
52. Han R, Huang L, Jiang H, et al. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 17:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.22961
53. Liu C, Zhou Q, Li Y, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related coronavirus diseases. *ACS Cent Sci.* 2020. doi: 10.1021/acscentsci.0c00272
54. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Mar 18:1-7. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227

55. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
56. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-66. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
57. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 (In Russ.)].
58. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infection in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:297-308.
59. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 11:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
60. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol.* 2001;20:137-40. doi: 10.1016/S1386-6532(00)00140-2
61. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30:269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
62. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Feb. doi: 10.5582/bst.2020.01047
63. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 20. doi: 10.1093/jac/dkaa114
64. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. eCollection 2020.
65. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Mar 10. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
66. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
67. Ni Y-N, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23:99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8
68. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019 Jul 24;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744. eCollection 2019.
69. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2020. doi: 10.1038/s415840020-0371-y
70. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017. doi: 10.1038/nri2017.1
71. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
72. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, et al. Immune effects of corticosteroids in sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:1736. doi: 10.3389/fimmu.2018.01736
73. Rygard SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1003-16. doi: 10.1007/s00134-018-5197-6
74. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):829-40. doi: 10.1007/s00134-015-4095-4
75. Chan ED, Chan MM, Chan MM, Marik PE. Use of glucocorticoids in the critical care setting: Science and clinical evidence. *Pharmacol Ther.* 2020;206:107428. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107428
76. Arabi YM, Mandouran Y, Al-Hameed F, et al. Glucocorticoid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 2018;197L757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC
77. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361:1767-72. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5
78. Zhou Y-H, Qin Y-Y, Lu Y-Q, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J.* 2020. doi: 10.1097/CM9/0000000000000791
79. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\[ncov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-[ncov]-infection-is-suspected) (accessed 09.02.2020).
80. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum.* 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
81. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
82. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503-16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
83. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Feb 1;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
84. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol.* 2019 Jan 31;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055
85. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
86. Wu D, Yang XO. Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microb Immun Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005
87. Faure E, Poissy J, Goffard C, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside. *PLoS One.* 2014;9:e88776. doi: 10.1371/journal.pone.0088716
88. Josset L, Menachery VD, Graliski LE, et al. Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predict potential antiviral and important differences with SARS coronavirus. *mBio.* 2013;4:e00165-00113. doi: 10.1128/mBio.00165-13
89. Bermejo-Martin JE, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care.* 2009;13:R201. doi: 10.1186/cc8208
90. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Abberant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576
91. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of interleukin 6 in monitoring severe case of coronavirus disease. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020/03/01/20029769

92. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770
93. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
94. Elseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2020 Feb;72(2):326-34. doi: 10.1002/art.41103
95. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
96. Koch C, Barrett D, Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Exp Rev Clin Immunol.* 2019;15:813-22. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904
97. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2019;24(6):739-48. doi: 10.1038/s41591-018-0036-4
98. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1507-17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
99. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med.* 2018;24:731-8. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7
100. Xu X, Han M, Sun W, et al. Effective treatment of Severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv (internet) 2020 Mar 5. Available at: <https://ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
101. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1698-701. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.022
102. Lounder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections. *Blood Adv.* 2019 Jan 8;3(1):47-50. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025858
103. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16. Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
104. 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
105. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv.* 2020 (pub. online Jan 26). doi: 10.1101/2020.01.26.919985
106. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 (pub. online Jan 30). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
107. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
108. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
109. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019;2019;6(12):e630-e637. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5
110. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039
111. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2014;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690

Насонов ЕЛ. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу

Сафонова Ю.А.^{1,2}, Зоткин Е.Г.³, Торопцова Н.В.³

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

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;
²Clinical Rheumatological Hospital №25, St. Petersburg, Russia;
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015;
²30, Bolshaya Podyacheskaya Str. St. Petersburg, 190068;
³4A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115552

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова;
torop@irramn.ru

Contact:
Natalia Toroptsova;
torop@irramn.ru

Поступила 15.03.2020

Данные клинические рекомендации разработаны под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» и общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу» и посвящены диагностике риска падений и их профилактике у пожилых людей, для которых характерна высокая частота падений и их серьезных последствий в виде травм разной степени тяжести, переломов, развития боли, потери возможности выполнения повседневных действий и способности к самообслуживанию. Представлены факторы риска падений и методы его оценки, а также сформулированы основные положения по предупреждению падений у людей пожилого возраста с учетом места их пребывания: дома, в стационаре или в учреждениях социального обслуживания.

Ключевые слова: падение; факторы риска падений; профилактика падений; пожилой возраст; клинические рекомендации.

Для ссылки: Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ, Торопцова НВ. Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):133-139.

DIAGNOSIS FOR RISK FOR FALLS AND THEIR PREVENTION: DRAFT CLINICAL GUIDELINES BY THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA AND THE RUSSIAN OSTEOPOROSIS ASSOCIATION Safonova Yu.A.^{1,2}, Zotkin E.G.³, Toroptsova N.V.³

These clinical guidelines have been developed under the auspices of the All-Russian public organization «The Association of Rheumatologists of Russia» and the public organization «Russian Osteoporosis Association» and are dedicated to the diagnosis of the risk of falls and their prevention in elderly people who have a high frequency of falls and their serious consequences as injuries varying in severity, as fractures, developed pain, a loss of ability to perform everyday activities and to take care of themselves. The paper presents risk factors for falls and risk assessment methods and formulates main provisions for preventing falls in older people, by taking into account their place of stay: at home, hospital or social services facilities.

Keywords: falling; risk factors for falls; fall prevention; elderly age; clinical guidelines.

For reference: Safonova YuA, Zotkin EG, Toroptsova NV. Diagnosis for risk for falls and their prevention: draft clinical guidelines by the Association of Rheumatologists of Russia and the Russian Osteoporosis Association. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):133-139 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-133-139

Падение — наиболее часто встречающийся серьезный бытовой несчастный случай, особенно у пожилых людей. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), падение — это событие, в результате которого человек оказывается непреднамеренно лежащим на земле, полу или каком-либо другом более низком уровне [1]. Большинство людей не воспринимают падения как важную проблему, связанную с состоянием здоровья, даже если понимают, что их можно избежать [2]. Менее 10% пожилых людей считают важным для себя не допускать падений и связанных с ними травм [3].

Падение может быть первым проявлением нераспознанного заболевания [4, 5]. Оно может иметь серьезные последствия в виде травм разной степени тяжести и переломов, формирования болевого синдрома, потери уверенности в возможности выполнения повседневных действий (post-fall syndrome),

утраты независимости и автономии [6, 7]. Связанные с падениями травмы обуславливают значительные расходы на их лечение.

Причины и последствия падений существенно различаются у людей, проживающих в собственных домах, и у находящихся в стационарных учреждениях социального обслуживания (домах-интернатах, домах престарелых, пансионатах) [8].

Треть пожилых людей в возрасте старше 65 лет и половина лиц старше 80 лет имеют по крайней мере один случай падения в год, при этом вероятность повторного падения возрастает в два-три раза в течение последующего года [9]. Переломы проксимального отдела бедренной кости в 90% случаев обусловлены падением [10]. Все пациенты с таким видом перелома и около 10% пациентов с переломами любой другой локализации нуждались в стационарном лечении. Около 50% пожилых людей, проживавших в стационарных учреждениях социального обслуживания, па-

дали однократно в течение календарного года, а 40% — два и более раз в год [11, 12].

Падения являются независимым фактором риска (ФР) смерти. Так, смертность, связанная с падениями, среди лиц в возрасте 60 лет и старше составила 23 случая на 100 тыс. населения [13].

В США медицинские затраты на лечение последствий падений, представлявших угрозу для жизни, составили 0,2 млрд долл., а нефатальных падений — 19 млрд долл. в год [14]. По прогнозам, эти расходы будут увеличиваться и составят более 32 млрд долл. [15].

В основу данных рекомендаций легли ключевые положения по профилактике падений, созданные в США в 1996 г. рабочей группой USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force's) и дополненные в 2010 г. Также были использованы рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ, принятые в 2007 г. Кроме того, был проведен систематический поиск клинических исследований по выявлению и профилактике падений в Medline, Web of Science, библиотеке Cochrane, РИНЦ и других базах данных с 2010 по 2019 г.

Типы падений

В настоящее время принято разделять падения на два типа: «внутренние» и «внешние». «Внутренние» падения связаны с посещением санузла и других помещений, где проживает пожилой человек. «Внешние» падения происходят вне дома (на крыльце, во время ходьбы по улице, езды на велосипеде, при покупке продуктов в супермаркете и т. д.).

Как «внешние», так и «внутренние» падения пожилых людей встречаются с одинаковой частотой. «Внутренние» падения, как правило, происходят у людей хрупкого телосложения, в то время как «внешние» более свойственны лицам с высокой физической активностью и зависят от характеристик внешней среды. «Внешние» падения характерны для мужчин и женщин среднего возраста, их количество уменьшается с увеличением возраста опрошенных лиц. Почти 38% «внешних» падений происходило на улице, при этом примерно в четверти случаев их причиной послужила неровная или влажная поверхность земли. Среди тех, кто упал на улице, более 70% респондентов приземлились на твердую поверхность (бетон, асфальт, плитка, мраморный камень или деревянные полы) и почти половина всех опрошенных упали по направлению вперед. «Внутренние» падения чаще происходили у лиц в возрасте старше 80 лет [16]. Причинами падений внутри дома чаще всего становились плохое освещение помещений, неудачное расположение мебели [17].

Примерно две трети людей испытывали некоторый страх после произошедшего падения, и около половины

опрошенных в дальнейшем старались избегать активной деятельности в связи с боязнью упасть [18].

Факторы риска падений

Анализ имеющихся данных литературы показал, что существует много факторов, которые могут способствовать повышению риска падений. Условно все они могут быть разделены на немодифицируемые (неуправляемые), модифицируемые (управляемые) и частично модифицируемые.

К **немодифицируемым** ФР можно отнести возраст, пол, случаи падений в анамнезе, этническую принадлежность, некоторые заболевания, нарушение когнитивных функций. Недавняя выписка из стационара (не более 1 мес назад) также ассоциировалась с увеличением риска падений, что было связано со снижением мышечной силы и ас-тенизацией организма во время госпитализации [19].

Модифицируемыми ФР падений считаются следующие: низкий или высокий индекс массы тела (ИМТ), недостаточная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение сна, страх падений, дефекты обуви и одежды, факторы окружающей среды (неровная или скользкая поверхность и т. д.), использование неподходящих вспомогательных средств и приспособлений для ходьбы.

Еще один фактор, связанный с риском падений, — низкий уровень витамина D. Дефицит витамина D широко распространен в нашей стране и во всем мире. Так, по данным разных исследователей, в том числе российских авторов, он выявлялся у 53–97% населения [20, 21]. Известно, что дефицит витамина D приводит к проксимальной мышечной слабости, которая, как полагают, обусловлена вторичным гиперпаратиреозом и индуцированной гипопаратиремией. Большинство исследований дают противоречивые данные в отношении минимального порогового значения витамина D, при котором начинает повышаться риск падений. Существенное влияние на формирование оптимального уровня витамина D оказывают расовая и этническая принадлежность, возраст и пол. Однако по результатам метаанализа было сделано заключение о том, что снижение риска падений наблюдается при концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови >30 нг/мл [22].

Диагностические пороги уровня 25(ОН)D в сыворотке крови согласно национальным клиническим рекомендациям представлены в табл. 1.

Изменение скорости передвижения, появление аномальных типов походки (например, степная, спастическая, пропульсивная) повышают риск падений.

К **частично модифицируемым** ФР можно отнести состояние депрессии, нарушение зрения, хронический болевой синдром, прием большого количества лекарств и препаратов, повышающих риск падений [23].

Негативные эффекты, связанные с приемом отдельных препаратов, представлены в табл. 2.

Деление ФР на три группы позволяет грамотно провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска падений (табл. 3).

Методы оценки риска падений

Следует отметить, что в настоящее время не существует универсального инструмента для оценки риска падений у пожилых людей. Однако разработаны тесты, использование которых в клинической практике позволяет выявлять людей с высоким риском падений. В Кохрановском

Таблица 1 Диагностические пороги уровня 25(ОН)D в сыворотке крови (адаптировано из [20])

Уровень витамина D	Единицы измерения	
	нг/мл	нмоль/л
Выраженный дефицит	<10	<25
Дефицит	<20	<50
Недостаточность	20–30	50–75
Адекватное содержание	30–100	75–250
Токсический уровень	>150	>375

обзоре были рассмотрены 23 инструмента для оценки риска падений, лишь три метода полностью соответствовали требованиям валидности и надежности: тест «Обычная скорость ходьбы», тест «Встань и иди» и краткий комплекс тестов для оценки физической формы (ККТ ОФФ; The Short Physical Performance Battery, SPPB). Функциональные тесты направлены на оценку баланса, походки, силы и выносливости [11].

Поскольку мышечная слабость как предиктор саркопении является важным ФР падений, наравне с нарушением походки необходимо проводить исследование мышечной силы, которая измеряется в стандартных условиях с помощью динамометра. Данный метод доступен, экономичен и прост в использовании и может быть применен как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Сила мышц в норме у мужчин составляет не менее 27 кг, у женщин — не менее 16 кг.

В качестве инструмента для оценки риска падений может быть использована компьютерная стабилметрия. В отдельных исследованиях при ее применении были продемонстрированы отклонения в статокинезиограммах, ассоциированные с падениями [24, 25].

Учитывая высокую распространенность хронической боли в сочетании с проблемой недостаточного ее лечения у пожилых пациентов, разумно предположить, что данное состояние может стать важным ФР падений. Оценить степень интенсивности боли можно с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Интенсивность боли считается высокой при ее величине ≥ 40 мм по ВАШ.

Профилактика падений

Анализ литературы показал, что в большинстве стран Европы и Америки созданы комплексы программ, направленные на профилактику падений. Все мероприятия можно разделить на пять основных категорий: многофакторную оценку риска падений, воздействие на модифицируемые и частично модифицируемые ФР, образовательные программы, изменение домашней обстановки и физические упражнения [11, 19, 26].

Многофакторная оценка риска падений. Врачи при сборе анамнеза у людей старших возрастных групп должны задавать вопросы о возможных падениях и их частоте в течение года, предшествующего опросу. В ряде случаев у пациентов с интеллектуально-мнестическими расстройствами следует использовать валидированный опросник MMSE (MiniMetntal State Examination), являющийся достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменции [27].

Учитывая, что боль является как самостоятельным ФР падений, так и связующим звеном между депрессией, полифармацией, снижением физической и двигательной активности, нарушением сна и падениями, следует оценить степень выраженности боли по ВАШ.

У пожилых людей, согласно рекомендациям ВОЗ, нужно проводить оценку ИМТ, что поможет выявить группу лиц с гипотрофией или ожирением

Воздействие на модифицируемые и частично модифицируемые факторы риска. Коррекция ФР является важной задачей в профилактике падений. С этой целью рекомендуются адекватное потребление витамина D, коррекция зрения, использование протекторов бедра, прием пищевых добавок, медикаментозная терапия сопутствующих хронических заболеваний [26].

Коррекция суточного потребления витамина D и профилактика его недостаточности/дефицита. В проведенных исследованиях использовались как низкие дозы витамина D (200–600 МЕ/сут), так и более высокие — 700–1000 МЕ/сут. Доказано, что частота падений при назначении суточной дозы витамина D 800 МЕ снижалась на 34%, тогда как его низкие дозы не приводили к желаемому результату [28]. С целью предотвращения дефицита витамина D следует информировать пожилых людей о необходимости инсоляции и об основных источниках витамина D из числа продуктов питания [11, 26]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, для профилактики дефицита витамина D у пациентов пожилого возраста его доза должна составлять не менее 800–1000 МЕ/сут круглогодично [20]. Используются препараты нативного витамина D — колекальциферол или эргокальциферол. Предпочтительнее назначение витамина D₃, чем витамина D₂, поскольку колекальциферол имеет биохимические преимущества — он лучше соединяется с D-связывающим белком (vitamine D-binding protein, VDP) в сыворот-

Таблица 2 Лекарственные препараты, повышающие риск падений

Фармакологическая группа	Характерные неблагоприятные реакции
Нитроглицерин	Головная боль Гипотензия
Диуретические препараты	Дегидратация Гипогликемия
Антиаритмические средства	Увеличение времени внутрисердечного проведения импульса Задержка реполяризации
Трициклические антидепрессанты	Ортостатическая гипотензия Седатация
Нейролептические средства и транквилизаторы	Ортостатическая гипотензия Седатация
Нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики	Гипертензивный эффект

Таблица 3 ФР падений

Немодифицируемые ФР	Модифицируемые ФР	Частично модифицируемые ФР
Возраст	Дефицит витамина D	Депрессия
Пол	Низкий или высокий ИМТ	Хронический болевой синдром
Случаи падений в анамнезе	Низкая физическая активность	Полипругмазия
Этническая принадлежность	Курение, злоупотребление алкоголем	Прием некоторых лекарственных препаратов, повышающих риск падений
Некоторые заболевания	Нарушение сна Страх падений	Нарушение зрения
Нарушение когнитивных функций	Нарушение двигательных функций и походки	
Патология стоп	Факторы окружающей среды	
Недавняя выписка из стационара (в течение 1 мес)	Дефекты обуви и одежды Неподходящие вспомогательные средства и приспособления для ходьбы	

ке крови, поэтому выведение его из организма происходит медленнее. Кроме того, данных об эффективности витамина D₃ в отношении предупреждения переломов и падений больше [20]. В настоящее время используется два препарата колекальциферола — витантол и аквадетрим.

Активные метаболиты витамина D способны воздействовать на пролиферацию и дифференцировку клеток, в том числе клеток скелетных мышц, тем самым повышая мышечную массу и силу [20].

Коррекция зрения. Хирургическое лечение катаракты и другие методы, способствующие улучшению зрения, приводят к снижению числа падений на 34% [26].

Использование протекторов бедра. Исследования с применением протекторов бедра продемонстрировали их значительные защитные свойства у пациентов с высоким риском падений. Так, протекторы бедра были эффективны у хрупких пожилых людей, живущих в домах престарелых. В то же время лишь 25–30% пациентов выполняли рекомендации врача по ношению протекторов бедра, а основной причиной отказа от их использования явилось раздражение кожи [11, 26].

Людам старше 65 лет, испытывающим трудности при передвижении, следует рекомендовать ортопедические средства, снижающие риск падений (ортопедическая обувь, трости, ходунки, ортезы и другие приспособления).

Медикаментозная терапия сопутствующих хронических заболеваний. Врачам на амбулаторном приеме следует учитывать лекарственную терапию, которую пациент получает по поводу хронических заболеваний, оценивать преимущества и вероятный вред от фармацевтических препаратов, а также возможность уменьшения лекарственной нагрузки, что позволит снизить риск неблагоприятных исходов, в том числе падений [26, 29].

Употребление пищевых добавок. По результатам ряда исследований, на фоне белкового питания в течение 3 мес у лиц с низким ИМТ отмечалось снижение частоты падений. Суточное количество потребляемого белка, согласно утвержденным методическими рекомендациями МР2.3.1.2432–08 «Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», должно составлять у лиц в возрасте 60 лет и старше 68 г/сут для мужчин и 61 г/сут для женщин. При отсутствии заболеваний печени или почек люди обычно хорошо переносят прием белка с пищей в количестве 12–15% от суточной калорийности. В общей популяции у лиц с умеренной физической активностью, придерживающихся смешанной диеты, безопасным является потребление белка в количестве 0,8 г/кг массы тела в день, в то же время потребность людей с высоким риском падений больше и может составлять 1–1,5 г/кг. Врачи часто настороженно относятся к применению у пожилых пациентов высокобелковых диет, в которых доля белка составляет свыше 15% калорийности, из-за боязни поражения почек, однако нет никаких доказательств того, что у людей без фоновой патологии почек такое питание может способствовать развитию нефропатии [26].

Образовательные программы. Важным компонентом мероприятий по снижению риска падений является обучение пациентов — как во время консультативного приема, так и в специализированных школах. Обучение в «Школах профилактики падений» должно быть направлено на повышение информированности пациентов о заболеваниях и факторах, увеличивающих риск падений;

формирование активного отношения пациентов к своему заболеванию, умений и навыков самоконтроля за состоянием здоровья [30]. Только с деятельным участием пациентов, способных по своему физическому и психическому состоянию к обучению, можно эффективно повысить качество их жизни, осуществить профилактику прогрессирования заболеваний и способствовать продлению активного долголетия.

Основными целями образовательных программ являются обучение пациентов практическим действиям на основе полученной информации, повышение выявляемости заболеваний, увеличивающих риск падений, путем прохождения диагностических исследований, усиление мотивации к выполнению лечебно-профилактических мероприятий, выяснение необходимости повторного обучения. Больше мотивированы к обследованию и лечению пациенты, которые помимо обучения получили рекомендации от врача общей практики, участкового терапевта, врача — специалиста по вопросам профилактики заболеваний, ведущих к падениям [31].

Главной задачей обучения является воздействие с помощью образовательной программы на модифицируемые ФР [32].

Следует обратить внимание, что обучение взрослого населения имеет ряд особенностей: во-первых, обучающемуся человеку принадлежит ведущая роль в процессе образования. Во-вторых, основным методом обучения являются дискуссии, решение конкретных задач, деловые игры. В-третьих, больной сам формирует мотивацию. Выявлен ряд закономерностей при оценке факторов, влияющих на информированность пациентов. Так, женщины более осведомлены в вопросах профилактики по сравнению с мужчинами; пациенты с высшим образованием больше знают о своем заболевании.

Существует ряд препятствий для обучения пациентов, среди которых наиболее значимыми являются использование сведений из некомпетентных источников — от друзей, соседей, из средств массовой информации; низкий уровень образования, отсутствие мотивации у пациента; отрицание личной ответственности. Грамотно подобранный медицинский персонал (например, обученная медицинская сестра) должен объяснить основные правила эргономичного перемещения для формирования стереотипных движений, необходимость выполнения комплекса физических упражнений для снижения риска падений, что поможет уменьшить страх перед падениями [26]. По мнению ряда авторов, врачи общей практики и гериатры являются важным источником информации для пожилых людей по вопросам здоровья, мотивации для участия в образовательных программах с целью профилактики падений, поскольку лишь менее 10% пожилых людей считают необходимым для себя избегать падений и травм [3].

Модификация домашней обстановки. Изменение домашней обстановки (противоскользящие ленты на ковры, использование поручней, хорошее освещение комнат, минимальное количество мебели и др.) позволяет уменьшить число падений на 7–41%. Кроме того, использование противоскользящих устройств для обуви в гололед снижает риск падений в зимний период.

На основании анализа зарубежных данных был сделан вывод о том, что ликвидация неблагоприятных факторов внешней среды (улучшение состояния тротуаров на

улицах, ремонт неровных поверхностей, вывоз мусора, установка пандусов на перекрестках) снижает риск падений, способствуя тем самым улучшению качества жизни пожилых людей [11, 33]. Отсутствие у них знаний в области безопасного (эргономичного) перемещения повышает риск падений в будущем. Поэтому необходимо проводить обучение людей старше 65 лет правилам эргономики. Во время проведения школ для пациентов их необходимо обучать, как поддерживать эргономичное положение тела стоя, сидя, при уборке квартиры, подъеме и переносе тяжестей (например, сумок), вставании с постели и во время обувания.

Физические упражнения. Было показано, что пожилые люди, выполняющие физические упражнения, менее склонны к падениям [34], поэтому неотъемлемым компонентом мероприятий, направленных на профилактику падений, является комплекс физических упражнений [26, 35, 36]. Для пациентов с высоким риском падений наиболее эффективна физкультура [35].

Для лиц 65 лет и старше физическая активность предполагает оздоровительные упражнения или занятия в период досуга (например, езда на велосипеде или пешие прогулки), а также при осуществлении профессиональной деятельности (если человек продолжает работать). При подходе, ориентированном на разные группы населения, представляется целесообразным начинать занятия с нагрузки средней интенсивности и постепенно ее увеличивать [37]. Интенсивность определяется скоростью выполнения упражнения или объемом усилий, требуемым для его выполнения, и измеряется в абсолютных или относительных единицах: например, ходьба пешком — 4,8 км/ч, оздоровительный бег — 9,6 км/ч или физиологическая реакция на интенсивность (частота сердечных сокращений и т. д.). Для упражнений с сопротивлением интенсивность часто выражается как сумма поднятого или сдвинутого веса.

Весь комплекс упражнений можно разделить на три основные категории:

1. Упражнения на равновесие: оздоровительная ходьба, бег, игровые виды спорта, гимнастика.
2. Силовые упражнения (на сопротивление): поднятие тяжести, бодибилдинг, плавание, езда на велосипеде, занятия на тренажерах.
3. Общеукрепляющие упражнения.

Доказано, что многокомпонентные групповые упражнения тай-чи или индивидуально подобранные упражнения способны уменьшить риск падений среди пожилых людей, а групповая форма занятий предпочтительнее индивидуальной [11].

При выполнении индивидуальной программы физических упражнений необходимо соблюдать четыре условия:

1. **Частота занятий.** Идеально, если физическими упражнениями заниматься от 3 до 7 раз в неделю, постепенно наращивая нагрузку. Обязательно должно быть выделено время для отдыха с целью восстановления силы и адаптации сердечно-сосудистой системы.
2. **Продолжительность занятий.** Начинать следует с 20 мин и прибавлять по 5 мин через каждые 6–8 занятий до 1 ч. Если при увеличении времени тренировки пациент сильно устает, можно вернуться к занятиям меньшей длительности.

3. **Интенсивность.** Интенсивность занятий зависит от состояния сердечно-сосудистой системы и определяется по уровню частоты сердечных сокращений (пульс не должен превышать значения, полученного путем вычитания возраста в годах из числа 180).
4. **Разнообразие упражнений.** Упражнения должны быть разнообразными, целесообразно чередовать упражнения для разных групп мышц, включать в комплекс новые упражнения.

Противопоказания для занятий физическими упражнениями: заболевания в острой и подострой стадиях, прогрессирующие заболевания нервной системы, недостаточность кровообращения II и III степени, аневризма сердца и крупных сосудов, ишемическая болезнь сердца с тяжелыми приступами стенокардии, частые внутренние кровотечения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрой, гинекологические и другие заболевания).

Индивидуальный подход заключается в выявлении лиц, подверженных наибольшему риску падений, с последующим охватом их мероприятиями по профилактике. Такой путь, возможно, связан с большими затратами, однако он имеет свои преимущества: проводится индивидуальная оценка риска падений; выполняется адекватное консультирование врачом-специалистом; осуществляется направление пациента в центр по оказанию профилактической помощи.

Групповой подход основан на проведении «Школы пациента», которая включает в себя информирование пожилых людей о том, как избежать падений в домашних условиях; повышение осведомленности о факторах риска падений и стимулирование к физической активности.

Опираясь на опыт и анализ руководств по профилактике падений разных стран, мы сформировали основные положения по предупреждению падений у людей пожилого возраста с учетом места их пребывания (дома, в стационаре или в учреждениях социального обслуживания).

Предотвращение падений у пожилых людей, проживающих в собственных квартирах или домах

1. Тщательный опрос пожилых людей о наличии падений в анамнезе, их частоте и характере падений.
2. Проведение многофакторной оценки риска падений. Она выполняется работниками здравоохранения с соответствующими навыками и опытом работы.
3. Выполнение комплексной программы профилактики падений:
 - тренировка походки и рекомендации по правильному использованию вспомогательных средств;
 - ревизия списка назначенных лекарственных препаратов и внесение необходимых изменений по их количеству и дозировке, особенно это касается психотропных средств;
 - формирование программы физических упражнений с тренировкой на поддержку равновесия;
 - лечение ортостатической гипотензии;
 - адекватная терапия хронических заболеваний;
 - коррекция зрения;
 - устранение неблагоприятных факторов окружающей среды.

Предотвращение падений у пожилых людей во время пребывания в больнице

1. Лечение основного заболевания для снижения риска падений.
2. Проведение многофакторной оценки риска падений:
 - выявление когнитивных нарушений;
 - наличие обмороков в анамнезе и нарушения зрения;
 - изучение истории падений;
 - оценка используемой обуви;
 - общее состояние здоровья;
 - количество принимаемых лекарственных препаратов;
 - выявление проблем с передвижением или равновесием.
3. Создание условий, препятствующих падениям пожилых людей в стационаре:
 - низкое расположение кровати;
 - использование матов на полу;
 - обучение персонала безопасному транспортированию пациентов (правилам эргономики);
 - применение сигналов экстренного вызова персонала.

Предотвращение падений у пожилых людей в стационарных учреждениях социального обслуживания

1. Лечение основного заболевания для снижения риска падений.
2. Проведение многофакторной оценки риска падений.
3. Назначение препаратов витамина D и кальция в адекватной дозировке.
4. Ревизия списка назначенных лекарственных препаратов и внесение необходимых изменений по их количеству и дозировке, особенно это касается психотропных средств.

5. Тренировка походки и рекомендации по правильному использованию вспомогательных средств.
6. Оценка состояния питания и назначение необходимых пищевых добавок.
7. Обучение персонала правилам эргономичного перемещения пожилых людей.
8. Выполнение программы физических упражнений для группы высокого риска.
9. Улучшение условий окружающей среды.
10. Занятия по психологической поддержке после перенесенного падения.
11. Применение протекторов бедра.

Таким образом, наиболее убедительные данные в пользу эффективности мероприятий по предотвращению падений получены в отношении тех профилактических программ, которые охватили отдельные группы людей с высоким риском и использовали комплексные мероприятия в сочетании с индивидуальным подходом. Необходимо проводить многофакторную оценку степени риска падений у пожилых людей, что позволит устранить неблагоприятные факторы, повышающие риск падений. Также необходимо использовать программы лечебной физкультуры, основное место в которых занимают упражнения на тренировку равновесия.

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 / REFERENCES

1. WHO Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Hughes K, van Beurden E, Eakin EG, et al. Older persons' perception of risk of falling: implications for fall-prevention campaigns. *Am J Pub Health*. 2008;98(2):351-7. doi: 10.2105/AJPH.2007.115055
3. Tinetti ME, McAvay GJ, Fried TR, et al. Health outcome priorities among competing cardiovascular, fall injury, and medication-related symptom outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(8):1409-16. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01815.x
4. Wenger NS, Solomon DH, Roth CP, et al. The quality of medical care provided to vulnerable community-dwelling older patients. *Ann Intern Med*. 2003;139:740-7. doi: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00008
5. Waldron N, Dey I, Nagree Y, et al. A multi-faceted intervention to implement guideline care and improve quality of care for older people who present to the emergency department with falls. *BMC Geriatr*. 2011;11:6. doi: 10.1186/1471-2318-11-6
6. Skelton DA, Todd C. What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? How should interventions to prevent falls be implemented? World Health Organisation Health Evidence Network, World Health Organisation, Denmark; 2004.
7. Close JCT, Lord S, Menz HB, Sherrington C. What is the role of falls? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(6):913-35. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.002
8. Kelsey JL, Berry SD, Procter-Gray E, et al. Indoor and outdoor falls in older adults are different: The MOBILIZE Boston study. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Nov;58(11):2135-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03062.x
9. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(2):141-58. doi: 10.1016/S0749-0690(02)00002-2
10. Cumming RG, Klineberg RJ. Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:774-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06540.x
11. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub2
12. Ciaschini PM, Straus SE, Dolovich LR, et al. Community based intervention to optimize falls risk management: a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2009;38(6):724-30. doi: 10.1093/ageing/afp176
13. McClure RJ, Hughes K, Ren C, et al. The population approach to falls injury prevention in older people: findings of a two-community trial. *BMC Pub Health*. 2010;10:79. doi: 10.1186/1471-2458-10-79

14. Stevens JA, Corso PS, Finkelstein EA, Miller TR. The costs of fatal and nonfatal falls among older adults. *Injury Prevention*. 2006;12:290-5. doi: 10.1136/ip.2005.011015
15. Englander F, Hodson TJ, Terregrossa RA. Economic dimensions of slip and fall injuries. *J Forensic Sci*. 1996;41:733-46. doi: 10.1520/JFS13991J
16. Bleijlevens MHC, Diederiks JPM, Hendriks MRC, et al. Relationship between location and activity in injurious falls: an exploratory study. *BMC Geriatr*. 2010;10:40. doi: 10.1186/1471-2318-10-40
17. Kelsey JL, Procter-Gray E, Berry SD, et al. Re-evaluating the implications of recurrent falls in older adults: location changes the inference. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(3):517-24. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03834.x
18. Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, et al. Falls, Depression and Antidepressants in Later Life: A Large Primary Care Appraisal. *PLoS ONE*. 2008;3(6):e2423. doi: 10.1371/journal.pone.0002423
19. Moncada LV. Management of falls in older persons: a prescription for prevention. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1267-76.
20. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Москва; 2016. [Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzroslogo naseleniya i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu* [Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency in adults and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis]. Moscow; 2016 (In Russ.)].
21. Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ, Глазунова ГМ, Струков ЕЛ. Анализ обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2018;31(2):184-90. [Safonova YuA, Zotkin EG, Glazunova GM, Strukov EL. Vitamin D analysis of elderly people. *Uspekhi Gerontologii*. 2018;31(2):184-90 (In Russ.)].
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692
23. Seppala LJ, van der Velde N, Masud T, et al. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *European Geriatr Med*. 2019. doi: 10.1007/s41999-019-00162-8
24. Kang H Gu, Lipsitz LA. Stiffness control of balance during quiet standing and dual task in older adults: the MOBILIZE Boston Study. *J Neurophysiol*. 2010;104:3510-7. doi: 10.1152/jn.00820.2009
25. Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ, Клищенко ОА. Прогнозирование риска падений и переломов с помощью стабилметрического исследования у людей старше 65 лет. *Успехи геронтологии*. 2018;31(4):517-24. [Safonova YuA, Zotkin EG, Klitsenko OA. Predicting the risk of falls and fractures using a stabilometric study in people over 65. *Uspekhi Gerontologii*. 2018;31(4):517-24 (In Russ.)].
26. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary care relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153:815-24. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00008
27. Holtzer R, Friedman R, Lipton RB, et al. The relationship between specific cognitive functions and falls in aging. *Neuropsychology*. 2007;21:540-8. doi: 10.1037/0894-4105.21.5.540
28. Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Торопцова Н[В] и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408 [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendation). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403-8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408 (In Russ.)].
29. Starkey V, Omorinoye T. Deprescribing: A Practical Guide. Version 3.0 December 2019. Available at: http://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/clinical_guidelines_front_page/Deprescribing.pdf
30. Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment and outcomes. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):115-27. doi: 10.1007/s00198-004-1750-y
31. Евстигнеева ЛП, Лесняк ОМ, Кузнецова НМ. Образовательная программа для пациентов с остеопорозом и ее влияние на приверженность к лечению: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;(2):33-7. [Evstigneeva LP, Lesnyak OM, Kuznetsova NM. Educational program for patients with osteoporosis and its impact on treatment adherence: results of a multicenter randomized trial. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2012;(2):33-7 (In Russ.)].
32. Сафонова ЮА, Зубкова ИИ, Зоткин ЕГ. Влияние обучающих программ на приверженность пациентов рекомендациям по профилактике и лечению остеопороза. *Российский семейный врач*. 2009;(1):32-5. [Safonova YuA, Zubkova II, Zotkin EG. The impact of training programs on patient adherence to osteoporosis prevention and treatment recommendations. *Rossiiskii Semeinyi Vrach*. 2009;(1):32-5 (In Russ.)].
33. McMahon S, Talley K, Wyman JF. Practice development section. Paper 1. Older people's perspectives on fall risk and fall prevention programs: A literature review. *Int J Older People Nurs*. 2011;6(4):289-98. doi: 10.1111/j.1748-3743.2011.00299.x
34. Dionysiotis Y. Analyzing the problem of falls among older people. *Int J General Med*. 2012;5:805-13. doi: 10.2147/IJGM.S32651
35. LaStayo P, Marcus R, Dibble L, et al. Eccentric versus traditional resistance exercise for older adult fallers in the community: a randomized trial within a multi-component fall reduction program *BMC Geriatr*. 2017;17:149. doi: 10.1186/s12877-017-0539-8
36. Child S, Goodwin V, Garside R, et al. Factors influencing the implementation of fall-prevention programmes: a systematic review and synthesis of qualitative studies. *Implement Sci*. 2012;7:91. doi: 10.1186/1748-5908-7-91
37. Sherrington C, Lord SR, Vogler CM, et al. Minimizing disability and falls in older people through a post-hospital exercise program: a protocol for a randomized controlled trial and economic evaluation. *BMC Geriatr*. 2009;9:8. doi: 10.1186/1471-2318-9-8

Сафонова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта

Сатыбалдыев А.М.¹, Демидова Н.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Никишина Н.Ю.¹, Герасимова Е.В.¹, Гукасян Д.А.¹, Касумова К.А.¹, Лучихина Е.Л.², Мисиюк А.С.¹, Оскилко Т.Г.¹, Румянцева О.А.¹, Злепко Е.А.¹, Тюрина Л.Н.¹, Федоренко Е.В.¹, Шорникова Н.В.^{1,3}, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³«Центр лечения суставов и сердца», Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1; ³107140, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Joint and Heart Treatment Center, Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Shchepkin St., Build 1, Moscow 129110; ³4, Nizhnaya Krasnoselskaya St., Moscow 107140; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев; azamatsat@yandex.ru

Contact: Azamat Satybaldyev; azamatsat@yandex.ru

Поступила 30.09.2019

В статье представлены три когорты пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА), заболевших в возрасте 50 лет и старше, с длительностью заболевания от 1,5 мес до 1 года. Для установления диагноза к каждой из когорт применялись классификационные критерии своего периода: к 1-й — критерии Американской ревматологической ассоциации (ARA) 1958 г., к 2-й — критерии ARA 1987 г., к 3-й — критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Наряду с изменением критериев в этот период совершенствовались методы диагностики. Многие качественные лабораторные показатели сменились их количественным эквивалентом, появились новые маркеры заболевания (в их числе антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), усовершенствовались методы визуализации, менялись лечебные стратегии, появились генно-инженерные биологические препараты целевого назначения, многочисленные аналоги оригинальных препаратов.

Неоднократно в литературе публиковались противоречивые мнения о течении РА в старших возрастных группах. В период применения классификационных критериев 1958 г. преобладало мнение об относительно благоприятном течении. Позднее, при использовании более жесткого подхода к постановке диагноза РА, появлялось все больше специалистов, считавших его тяжелым заболеванием. В настоящем исследовании авторы пытаются ответить на вопрос, изменилось ли течение заболевания в старших возрастных группах в самые ранние сроки от его начала, сравнивая три когорты пациентов. Обсуждаются полученные данные.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; старшие возрастные периоды; классификационные критерии ревматоидного артрита; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28; функциональный класс; Общероссийский регистр больных ревматоидным артритом (OREL).

Для ссылки: Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):140–146.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THREE COHORTS OF PATIENTS WITH EARLY- AND LATE-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS (AT 50 YEARS OR OLDER). GENERALIZATION OF 40 YEARS' EXPERIENCE

Satybaldyev A.M.¹, Demidova N.V.¹, Gridneva G.I.¹, Nikishina N.Yu.¹, Gerasimova E.V.¹, Gukasian D.A.¹, Kasumova K.A.¹, Luchikhina E.L.², Misiyuk A.S.¹, Oskilko T.G.¹, Rumyantseva O.A.¹, Zlepko E.A.¹, Tyurina L.N.¹, Fedorenko E.V.¹, Shornikova N.V.^{1,3}, Nasonov E.L.^{1,4}

The paper presents three cohorts of patients with early rheumatoid arthritis (RA) who fell ill at 50 years or older and had a disease duration of 1.5 months to 1 year. To establish its diagnosis, the investigators used classification criteria for each cohort of its period: 1) the 1958 American Rheumatism Association (ARA) criteria; 2) the 1987 ARA criteria, and 3) the 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria. Along with a change in the criteria, diagnostic methods were improved in this period. Many qualitative laboratory parameters were replaced with their quantitative equivalent; new disease markers (including anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) emerged; imaging methods were improved; treatment policies were changed, and targeted biological agents and numerous analogs of the original drugs appeared.

Conflicting opinions about the course of RA in older age groups have repeatedly been published in the literature. In the period when the 1958 classification criteria were applied, the opinion that RA has a relatively favorable course was prevalent. Later on, when a more rigid approach to diagnosing RA was applied, there were more and more specialists who considered it to be a severe disease. In this study, the authors try to answer the question of whether the course of the disease changed in the older age groups at the earliest possible date after its onset, by comparing the three cohorts of patients. The findings are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis; older age periods; classification criteria for rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; DAS28; functional class; OREL All-Russian register of rheumatoid arthritis patients.

For reference: Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):140–146 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-140-146

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое воспалительное заболевание, распространенное во всех этнических популяциях и во всех возрастных группах, которое встре-

чается примерно у 1% взрослого населения. С возрастом его распространенность увеличивается и достигает в гериатрической популяции приблизительно 2% [1]. РА представляет

собой прогрессирующее деструктивное заболевание суставов, приводящее к снижению физической функции, ухудшению качества жизни, повышенному риску сопутствующей патологии и, при отсутствии лечения, преждевременной смерти [2–6]. Ранний РА (pRA) ограничен критическим для диагностики и лечения периодом, в пределах которого можно изменить естественное течение заболевания. Раннее и эффективное лечение повышает вероятность ремиссии [7]. Наличие различных аутоантител, особенно антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [8]. Возраст в начале заболевания является предиктором активности РА, его тяжести, сопутствующей патологии и эффективности фармакологического лечения [9–12]. Несколько десятилетий назад, когда диагноз РА устанавливался на основании классификационных критериев Американской ревматологической ассоциации (ARA; ныне — Американская коллегия ревматологов, ACR) 1958 г., врачи, курирующие больных амбулаторно, а также врачи, проводящие эпидемиологические исследования, при дебюте в пожилом возрасте расценивали течение болезни как относительно благоприятное, врачи стационаров же, напротив, вели больных с тяжелым течением РА и имели противоположную точку зрения, но все-таки в тот период превалировало мнение о более мягком и благоприятном течении заболевания, начавшегося в пожилом возрасте [13–16].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение клинической характеристики раннего РА с поздним началом в различные временные периоды, когда для установления диагноза РА требовалось применение разных классификационных критериев: для 1-й группы — критериев ARA 1958 г. [17], для 2-й группы — критериев ARA 1987 г. [18], для 3-й группы — критериев ARA 1987 г. и ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [19]. После введения в клиническую практику классификационных критериев ARA 1987 г. (в отличие от критериев 1958 г., артралгии перестали считаться одним из критериев) все чаще в литературе стали появляться сообщения о более тяжелом течении РА с поздним началом, хотя у эпидемиологов все еще бытовало мнение о более благоприятном течении этого варианта РА [20]. По-видимому, целый ряд пациентов, ранее наблюдавшихся с диагнозом РА, получили альтернативный диагноз (например, ревматическая полимиалгия, генерализованный остеоартрит и др.). Результаты исследований, проведенных в конце 70-х — в 80-е годы XX в., в особенности после принятия классификационных критериев РА ARA 1987 г. [18] и ACR/EULAR 2010 г., в которых учитывались значения DAS28, HAQ и рентгенологической стадии, не показывали, что прогноз для пациентов с поздним началом существенно отличается от прогноза для пациентов с началом в молодом возрасте. Некоторые исследователи описывали худший прогноз у пациентов с поздним началом [9, 20–22], при этом лишь в немногих из этих публикаций рассматривались пациенты с ранним и очень ранним РА [23]. С введением новых классификационных критериев РА 2010 г. появилась возможность более раннего подтверждения диагноза РА и, соответственно, назначения раннего патогенетического лечения. Появились понятия «терапевтического окна» и новая стратегия лечения до достижения цели — «*Treat to target*», что могло существенно повлиять на течение и прогноз РА для больных раз-

ных возрастных периодов. Доказана взаимосвязь между дисбалансом гормонального фона, связанного с возрастом и дебютом РА, подтверждено влияние эстрогенов, прогестерона и андрогенов на его развитие [24]. Уже в 50-летнем возрасте протекают естественные возрастные пременопаузальные и климактерические инволютивные процессы, которые сопровождаются гормональным дисбалансом и дисрегуляцией воспалительного процесса. Кроме того, учитывая собственный опыт наблюдения больных РА [25], показывающий одинаковые тенденции течения заболевания в возрасте 50–64 лет и 65 лет и старше, авторы исследовали больных 50 лет и старше.

Материал и методы

В исследовании представлены наблюдаемые авторами когорты больных ранним РА (с длительностью заболевания от 1,5 до 12 мес) с поздним началом (50 лет и старше) в различные периоды становления взглядов ревматологов на диагностику РА — в период активного применения: 1) классификационных критериев ARA 1958 г. [17]; 2) классификационных критериев ARA 1987 г. [18], 3) классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. [19]. В исследование включались больные, соответствующие классификационным критериям диагноза РА изучаемого периода, с длительностью заболевания от 1,5 до 12 мес от первых клинических проявлений, не получавшие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и системную терапию глюкокортикоидами (ГК). При обследовании больных использовались общепринятые в ревматологии клинические и лабораторные методы исследования, которые позволяли установить диагноз РА согласно указанным выше критериям соответствующего периода.

Такие показатели, как ревматоидный фактор (РФ), уровень С-реактивного белка (СРБ), а также оценка активности заболевания при исследовании больных 1-й когорты отличались от применяемых при исследовании 2-й и 3-й когорт. Так, в 1-й когорте РФ исследовался с помощью латекс-теста, его результаты представлялись в качестве титра: в знаменателе указывалось последнее разведение сыворотки, при котором еще выявлялась агглютинация частиц латекса, сенсibilизированных γ -глобулином; во 2-й и 3-й когортах результаты определения РФ представляли собой его концентрацию в сыворотке крови. В 1-й когорте СРБ исследовался в капиллярах и результат представлялся в количестве плюсов (+), каждый плюс соответствовал 1 мм осадка, во 2-й и 3-й группах СРБ представлялся в виде его концентрации. Для определения активности заболевания использовались критерии М.Г. Астапенко — В. Отто и соавт. (1975), представлявшие собой суммарное значение оценки по 4-балльной шкале (0–3) трех клинических (утренняя скованность, гипертермия кожи в области пораженных суставов, экссудативные явления) и трех лабораторных признаков (СОЭ, СРБ и α 2-глобулины). Во 2-й и 3-й когортах больных воспалительная активность оценивалась по комплексному клинико-лабораторному показателю DAS28-СОЭ. При этом СРБ определялся высокочувствительным количественным методом.

Оценка рентгенологической стадии проводилась по Штейнброкеру с использованием стандартной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп. Функциональную недостаточность оценивали согласно критериям А.И. Нестерова в соответствии со следующими тремя степенями нарушения функции суставного аппарата: 0-я

степень — полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность (соответствует I функциональному классу — I ФК); 1-я степень — небольшое нарушение функции суставов, при котором сохраняется профессиональная трудоспособность (соответствует II ФК); 2-я степень — утрачена профессиональная трудоспособность, но больной в состоянии сам себя обслужить (соответствует III ФК); 3-я степень — утрачена способность к самообслуживанию (соответствует IV ФК). Во 2-й и 3-й когортах функциональный статус оценивался по Стэнфордскому опроснику HAQ (Health Assessment Quality). В 1-й группе использовался опросник, принятый в ревматологическом госпитале г. Хейнола (Финляндия) и используемый в Институте ревматизма АМН СССР, согласно межправительственному соглашению, с 1977 г., который отличается от опросника HAQ, в связи с чем эти данные в настоящей статье не приводятся. В 3-й когорте больных воспалительная активность, рентгенологическая стадия, ФК оценивались в соответствии с рабочей классификацией РА, принятой на заседании пленума Ассоциации ревматологов России 30.09.2007 г. Воспалительная активность оценивалась по комплексному клиничко-лабораторному показателю DAS28-COЭ. СРБ определялся высокочувствительным количественным методом.

При обследовании 3-й когорты больных использовались как классификационные критерии ACR 1987 г., так и новые критерии ACR/EULAR 2010 г. Для визуализации эрозивных изменений в суставах использовались ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография кистей и дистальных отделов стоп. Больные 1-й и 2-й когорты исследовались автором проспективно, больные 3-й когорты — ретроспективно по данным Общероссийского регистра больных РА (ОРЕЛ).

Результаты

В исследование был включен 61 больной, наблюдавшийся в 1978–1982 гг. (1-я когорта), 33 пациента, обследованных в 2005–2008 гг. (2-я когорта), и 151 больной, внесенный в Общероссийский регистр больных РА (ОРЕЛ) в 2014–2018 гг. (3-я когорта). В 1-й когорте было 14 мужчин и 47 женщин, средний возраст начала заболевания — 60 ± 7 лет; во 2-й когорте — 11 мужчин и 22 женщины, средний

возраст начала заболевания — 67 ± 8 лет; в 3-й когорте — 41 мужчина и 110 женщин, средний возраст начала болезни — 60 ± 7 лет.

Распределение больных 1, 2 и 3-й когорты по длительности заболевания на момент включения в исследование представлено в табл. 1.

Таблица иллюстрирует более высокую долю больных 3-й когорты, включенных в исследование в самые ранние сроки (до 3 мес от начала РА), что обусловлено возможностями новых классификационных критериев РА 2010 г. Для больных 1-й когорты, у которых для установления диагноза применялись классификационные критерии АРА 1958 г., характерным было более позднее включение в исследование. Больные 2-й когорты занимают промежуточное положение.

Распределение по полу и возрастным периодам больных трех когорт представлено в табл. 2.

Данные табл. 2 иллюстрируют преобладание женщин во всех когортах и во всех возрастных периодах. При этом в возрасте 50–64 года соотношение мужчин и женщин колеблется от 1:3,5 до 1:6, а в 65 лет и старше — от 1:1,1 до 1:1,8, т. е. различие по числу мужчин и женщин существенно уменьшается.

Доля мужчин в общем числе больных в группах колеблется от 23 до 33% (табл. 3). В 1-й когорте все больные предъявляли жалобы на боль и припухание суставов, ограничение их подвижности и утреннюю скованность, в то время как во 2-й когорте утренняя скованность, а в 3-й — утренняя скованность и ограничение подвижности суставов в качестве одной из основных жалоб были отмечены не у всех, хотя и у абсолютного большинства, больных.

Во всех когортах суставной синдром характеризуется полиартритом с преимущественным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных, коленных и плечевых, реже — локтевых и голеностопных суставов. Более редкое вовлечение голеностопных суставов во 2-й и, в большей степени, в 3-й когорте, возможно, связано с большей актуальностью 28 суставов для определения воспалительной активности, в число которых они не включены. Более редкое вовлечение отдельных суставов в 3-й когорте по сравнению с 1-й и 2-й можно объяснить большим процентом больных наблюдаемых когорт в самые ранние сроки от начала заболевания, поскольку появилась возможность очень ранней диагностики РА. К этому периоду клиническая картина могла еще не развернуться полностью, как это имело место в более поздние сроки у больных 1-й и 2-й когорты. Более частое выявление РУ в 1-й и 2-й когортах, вероятно, обусловлено как объективными факторами, так и субъективными причинами. Во-первых, в классификационных критериях 2010 г. отсутствуют внесуставные проявления в качестве критерия; во-вторых, внесуставные проявления не учитываются при определении воспалительной активности заболевания. В-третьих, первые две причины не нацеливают исследователя на более тщательный поиск внесуставных проявлений. Несмотря на то что степень активности в 1, 2 и 3-й когортах исследовалась различными методами (М.Г. Астапенко — В. Отто и соавт., а также DAS28), табл. 3 и 4 иллюстрируют приоритет высокой и умеренной воспалительной активности во всех трех когортах.

Таблица 1 Распределение больных по длительности заболевания РА, п (%)

Когорты	До 3 мес	4–6 мес	7–12 мес
1-я (n=61)	11 (18)	15 (25)	35 (57)
2-я (n=33)	9 (27)	14 (42)	10 (30)
3-я (n=151)	73 (48)	45 (30)	33 (22)

Таблица 2 Распределение больных по полу и возрасту, п

Возраст, годы	1-я когорта			2-я когорта			3-я когорта		
	м	ж	м:ж	м	ж	м:ж	м	ж	м:ж
50–64	7	37	1:5	2	12	1:6	23	80	1:3,5
≥65	8	10	1:1,2	9	10	1:1,1	17	31	1:1,8
Всего ...	15	47	1:3,1	11	22	1:2	40	111	1:2,8

Примечание. м — мужчины, ж — женщины.

Табл. 5 иллюстрирует, что практически у всех больных в трех когортах (за исключением одного больного в 1-й и одного больного во 2-й когорте) имеется ограничение функциональной способности, при этом умеренное (нарушение профессиональной деятельности) и выраженное (нарушение способности к самообслуживанию) отмечается у 67% больных 1-й когорты, у 48% больных 2-й когорты и у 85% больных 3-й когорты.

Обращает на себя внимание более низкая частота рентгенологически выявляемых эрозивных изменений в суставах больных 3-й когорты (табл. 6), что в какой-то степени может быть обусловлено более высокой частотой очень ранних клинических стадий.

Из табл. 6 видно, что с нарастанием продолжительности заболевания возрастает удельный вес больных с эрозивными изменениями в суставах. В то же время данные таблицы иллюстрируют высокую частоту деструктивных изменений в суставах, выявленных уже в самые ранние сроки от начала заболевания.

Прослеживается определенная зависимость между частотой выявления РФ во всех трех когортах и АЦЦП в 3-й когорте и наличием деструктивных изменений суставов (табл. 7).

В табл. 7 демонстрируется нарастание выраженности деструкции по мере увеличения частоты выявления РФ у больных всех трех когорт, а у больных 3-й когорты — при нарастании частоты выявления РФ и АЦЦП.

Изучение вклада РФ и АЦЦП в 3-й когорте больных представлено в табл. 8.

Табл. 8 иллюстрирует более выраженную деструкцию суставов при наличии одного или обоих маркеров (РФ, АЦЦП), что подтверждает прогностическое значение обоих показателей.

Таблица 3 Общая клиническая характеристика трех когорт больных

Показатель	1-я когорта	2-я когорта	3-я когорта
Число больных:			
всего	61 (100)	33 (100)	151 (100)
мужчины	14 (23)	11 (33,3)	41 (27)
женщины	47 (77)	22 (66,7)	110 (73)
Жалобы:			
боль в суставах	61 (100)	33 (100)	151 (100)
припухлость	61 (100)	33 (100)	146 (97)
ограничение	61 (100)	33 (100)	139 (92)
утренняя скованность	61 (100)	30 (90,9)	124 (82)
Пораженные суставы:			
пальцев рук	60 (98,4)	31 (94)	115 (76)
лучезапястные	59 (97)	25 (76)	98 (65)
коленные	52 (85)	23 (70)	80 (53)
плечевые	51 (84)	22 (67)	67 (44)
голеностопные	42 (69)	15 (46)	42 (28)
локтевые	32 (53)	8 (24)	50 (33)
РУ	11 (18)	5 (24)	15 (10)
Степень активности:			
минимальная	2 (4)	0	0
умеренная	16 (26)	7 (21)	52 (34)
высокая	43 (70)	26 (79)	99 (66)
ФН (ФК):			
0 (I)	1 (1,6)	1 (3)	0
1 (II)	19 (31,2)	16 (49)	22 (15)
2 (III)	31 (50,8)	14 (42)	103 (68)
3 (IV)	10 (16,4)	2 (6)	26 (17)
РФ+, %	72	88	77

Примечание. Данные представлены в виде п (%), если не указано иное. РУ — ревматоидные узелки, ФН — функциональная недостаточность.

Таблица 4 Распределение больных трех когорт по воспалительной активности, п (%)

Когорта	Воспалительная активность			
	ремиссия	минимальная	умеренная	высокая
1-я (n=61)	0	2 (4)	16 (26)	43 (70)
2-я (n=33)	0	0	7 (21)	26 (79)
3-я (n=151)	0	0	52 (34)	99 (66)

Таблица 5 Распределение больных по ФН и ФК, п (%)

Когорта	ФН			
	0	1	2	3
1-я (n=61)	1 (2)	19 (31)	31 (51)	10 (16)
2-я (n=33)	1 (3)	16 (49)	14 (42)	2 (6)
	ФК			
	I	II	III	IV
3-я (n=151)	0	22 (15)	103 (68)	26 (17)

Таблица 6 Продолжительность РА в когортах больных с разными стадиями болезни

Рентгенологическая стадия РА	1-я когорта				2-я когорта				3-я когорта				Всего, п (%)
	<3 мес	4-6 мес	7-12 мес	всего, п (%)	<3 мес	4-6 мес	7-12 мес	всего, п (%)	<3 мес	4-6 мес	7-12 мес	всего, п (%)	
I-IIa	6 (55)*	3 (20)*	5 (14)*	14 (23)*	6 (67)*	6 (43)*	2 (20)*	14 (42)*	40 (55)*	23 (51)*	10 (30)*	73 (48)*	121 (49)
IIb, III, IV	5 (45)*	12 (80)*	30 (86)*	47 (77)*	3 (33)*	8 (57)*	8 (80)*	19 (58)*	33 (45)*	22 (49)*	23 (70)*	78 (52)*	144 (51)
Всего ...	11 (100)*	15 (100)*	35 (100)*	61 (100)*	9 (100)*	14 (100)*	10 (100)*	33 (100)*	73 (100)*	45 (100)*	33 (100)*	151 (100)*	245 (100)

Примечание. *В скобках — процент больных по отношению к итоговым цифрам в каждом столбце; *в скобках — процент больных по горизонтальной строке в каждой из когорт по отношению к итоговым цифрам данной строки.

Во 2-й и 3-й когортах при изучении функционального статуса у больных с высокой воспалительной активностью (табл. 9) индекс НАQ в обеих когортах был значительно выше, чем при умеренной.

Эти данные подтверждаются при сравнении ФК у больных всех трех когорт с разной степенью активности (табл. 10).

Табл. 10 иллюстрирует, что во всех трех когортах при высокой воспалительной активности отмечаются более выраженные ФН, чем при умеренной.

Таблица 7 Частота РФ и АЦЦП при разных рентгенологических стадиях, %

Когорта	Иммунологические показатели	Выраженность рентгенологических изменений		
		неэрозивный РА I и IIa стадии	эрозивный РА	
			всего эрозивный РА: IIb, III и IV стадии	в том числе III и IV стадии
1-я (n=61)	Частота РФ(+)	33 ^s	83 ^s	91,6 ^s
2-я (n=33)	Частота РФ(+)	71	95	100
3-я (n=151)	Частота РФ(+)	67	75	100
	Частота АЦЦП(+)	78	90	100

Примечание. ^s – p<0,05.

Таблица 8 Связь иммунологических нарушений и рентгенологических изменений у больных 3-й когорты

Рентгенологическая стадия	Частота выявления РФ и АЦЦП, %			
	РФ(+) и АЦЦП(+)	РФ(+) и АЦЦП(-)	РФ(-) и АЦЦП(+)	РФ(-) и АЦЦП(-)
Неэрозивный РА: I и IIa стадии	30	20	22	58
Эрозивный РА: IIb, III и IV стадии	70	80	78	42

Таблица 9 Значения индекса НАQ, соответствующие умеренной и высокой воспалительной активности, во 2-й и 3-й когортах больных РА

Воспалительная активность	n	M±SD [25-й; 75-й перцентили]	p	Медиана	Минимум – максимум
Больные 2-й когорты:					
ремиссия	–	–	–	–	–
минимальная	–	–	–	–	–
умеренная	19	0,67±0,83 ^s [0,125; 1,625]	<0,05 ^s	0,25	0–2
высокая	5	1,6±0,76 ^s [1,13; 2,25]		1,5	0,625–3,125
Больные 3-й когорты:					
ремиссия	–	–	–	–	–
минимальная	–	–	–	–	–
умеренная	54	1,06±0,53 ^s [0,75; 1,375]	<0,05 ^s	1,0	0–2
высокая	76	1,55±0,77 ^s [1,0; 2,125]		1,5	0–3

Примечание. ^s – различия статистически значимы.

Таблица 10 Распределение больных 1, 2 и 3-й когорт по степени воспалительной активности и ФК

Активность	ФК														
	1-я когорта					2-я когорта					3-я когорта				
	I	II	III	IV	всего	I	II	III	IV	всего	I	II	III	IV	всего
0															
1	1	1 (5)*			2 (3) [†]										
2		12 (63)*	4 (13)*		16 (26) [†]	1	2 (13)*	4 (29)*		7 (21)	6 (27)*	40 (39)*	6 (23)*		52 (34) [†]
3		6 (32)*	27 (87)*	10 (100)*	43 (71) [†]		14 (87)*	10 (71)*	2	26 (79) [†]	16 (73)*	63 (61)*	20 (77)*		99 (66) [†]
Всего ...	1	19	31	10	61	1	16	14	2	33	0	22	103	26	151

Примечание. *В скобках – процент по столбцу внутри каждой когорты; [†]в скобках – процент по столбцу «Всего» в каждой когорте.

Обсуждение

Представленная характеристика трех когорт больных очень ранним и ранним РА, заболевших в возрасте 50 лет и старше, охватывает 40-летний период (с 1978 по 2018 г.). На протяжении этого времени дважды менялись классификационные критерии РА, совершенствовались методы лабораторной диагностики, появились новые лабораторные маркеры РА (в числе которых внедренный в практическое здравоохранение маркер – АЦЦП), совершенствовались методы визуализации сус-

тавов (появились цифровая рентгенография, УЗИ, мультиспиральная компьютерная томография, МРТ), изменялись стратегии диагностики и лечения. Чтобы понять, изменились ли РА и его течение в старшей возрастной группе, необходимо было провести настоящее исследование, охватывающее самый ранний период (включая «терапевтическое окно») от первых клинических симптомов до того момента, как больной впервые встречается с ревматологом и впервые начинает патогенетически обоснованную терапию (включая БПВП, ГК или генно-инженерные биологические препараты). Естественно, что у большинства больных в возрасте 50 лет и старше имеются сопутствующие неревматические заболевания, а в ряде случаев – мултиморбидность (эти вопросы не рассматриваются в настоящей статье, так как более целесообразно их рассмотрение в статьях, посвященных вопросам терапии).

Согласно полученным данным, исследуемые группы больных РА характеризуются преимущественно высокой, реже – умеренной воспалительной активностью, утренней скованностью (которая появляется не сразу, а через 1–2 мес от начала болезни), полиартритом, функциональной недостаточностью практически у всех больных, потерей трудоспособности у большинства больных (и даже способности к самообслуживанию у 17%), нали-

чением РФ и АЦЦП. В 1-й и 2-й когортах РУ выявлялись чаще, чем в 3-й. Возможно, в какой-то степени это обусловлено отсутствием системных проявлений в классификационных критериях ACR/EULAR 2010 г., а также более значительным удельным весом больных с продолжительностью заболевания менее 3 мес, когда внесуставные проявления могли у части больных еще не развиться. Эти данные согласуются с исследованием М.В. Arnold и соавт. [26], которые провели анализ канадской группы раннего артрита (CATCH), набранной в 17 округах Канады, включающей 1809 больных с продолжительностью синовита от 6 нед до 12 мес, оцененных по критериям ACR/EULAR 2010 г.; 468 из них были в возрасте 64 лет и старше. В этой группе исходно отмечались большее число болезненных и припухших суставов, более высокие значения СОЭ и СРБ, DAS28 и HAQ, более частое выявление эрозивных изменений в суставах на момент включения, а также более низкий процент женщин. Эти данные соответствуют полученным нами результатам.

В нашем исследовании отчетливо прослеживается связь наличия РФ, а в 3-й когорте — РФ и АЦЦП, с развитием деструктивных изменений в суставах, которые у серопозитивных по РФ и АЦЦП больных были выражены в большей степени, чем у серонегативных; эти результаты соответствуют данным М. Vukari и соавт. [10].

У многих наших больных эрозивные изменения выявлялись уже в ранние сроки от начала (еще до 2–3 мес), что согласуется с данными других авторов, ставит под сомнение заявленные временные границы «терапевтического окна» и диктует необходимость проведения специальных исследований. Эти данные позволяют предположить, что эрозивные изменения в суставах могут формироваться еще до первых клинических проявлений.

Заключение

Таким образом, РА, который возникает в возрасте 50 лет и старше, в самые ранние сроки от первых клинических проявлений характеризуется следующими особенностями.

У большинства больных имеет место преимущественно острое начало в виде полиартрита, со склонностью к генерализации суставного синдрома, с последующим присоединением утренней скованности, болезнь протекает с высокой (реже — умеренной) воспалительной активностью и функциональными нарушениями, сопровождается развитием деструктивных изменений в суставах уже в самый ранний период заболевания, частым выявлением РФ и АЦЦП.

Развитие деструктивных изменений ассоциируется с наличием РФ или АЦЦП либо с наличием обоих показателей.

За последние 40 лет течение РА в очень ранний и ранний период заболевания существенно не изменилось.

Частое выявление эрозивных изменений уже в самый ранний период (до 2–3 мес) на протяжении 40 лет у большого числа больных требует проведения специальных исследований по более детальному изучению временных характеристик «терапевтического окна».

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 / REFERENCES

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27:864–72. doi: 10.1002/art.1780270805
- Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699–707. doi: 10.7326/0003-4819-124-8-199604150-00001
- Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:S35–S61.
- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48(5):1557–9. doi: 10.1093/rheumatology/kep314
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:371–88. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.10.004
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S, et al. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005;24:485–9. doi: 10.1007/s10067-004-1067-4.13
- Bukhari M, Lunt M, Barton A, et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:389–93. doi: 10.1136/ard.2006.055657
- Radovits BJ, Fransen J, Eijssbouts A, et al. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:906–10. doi: 10.1093/rheumatology/kep12
- Innala L, Berglin E, Müller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R94. doi: 10.1186/ar4540
- Oka M, Kytälä J. Rheumatoid arthritis with the onset in old age. *Acta Rheumatol Scand*. 1957;3:249–58. doi: 10.3109/rhe1.1957.3.issue-1-4.28
- Adler E. Rheumatoid arthritis in old age. *Isr J Med Sci*. 1966;2:607–13.
- Ehrlich GE, Katz WA, Cohen SH. Rheumatoid arthritis in the aged. *Geriatrics*. 1970;25:103–13.
- Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR, et al. Benign rheumatoid arthritis of the aged. *Br Med J*. 1974;1:444–6. doi: 10.1136/bmj.1.5905.444
- MacGregor AJ. Classification criteria for rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995 May;9(2):287–304. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80191-8

18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
19. 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
20. Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercadanti M, et al Clinical features, scintiscan characteristics and X-ray progression of late onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2:157-61.
21. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:228-34. doi: 10.1093/rheumatology/38.3.228
22. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:1285-9.
23. Сатыбалдыев АМ. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. *Вопросы ревматизма.* 1980;20(3):22-5. [Satybalдыеv AM. Clinico-immunologic characteristics of rheumatoid arthritis developed in old age. *Voprosy Revmatizma.* 1980;20(3):22-5 (In Russ.)].
24. Alpizar-Rodriguez D, Pluchino N, Canny G, et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug;56(8):1254-63. doi: 10.1093/rheumatology/kew318
25. Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит у пожилых. *Consilium Medicum.* 2007;12:85-92. [Satybaldiyev AM. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum.* 2007;12:85-92 (In Russ.)].
26. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, et al; on behalf of CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology.* 2014 Jun;53(6):1075-86. doi: 10.1093/rheumatology/ket 449

Сатыбалдыев А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Демидова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

Гукасян Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-6175-2674>

Касумова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-6852-6741>

Лучихина Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-6519-1106>

Мисиюк А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5272-4735>

Оскилко Т.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0789-3609>

Румянцева О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7569-4110>

Злепко Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Тюрина Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7816-8722>

Федоренко Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2115-9611>

Шорникова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-4700-903X>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Частота саркопении в старших возрастных группах: оценка диагностических критериев

Сафонова Ю.А.^{1,2}, Зоткин Е.Г.³

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

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

Контакты: Юлия Александровна Сафонова;
jula_safonova@mail.ru

Contact:
Yulia Safonova;
jula_safonova@mail.ru

Поступила 17.12.2019

Распространенность саркопении в разных странах мира хорошо изучена. Однако для диагностики заболевания применяются критерии различных профессиональных международных групп, что приводит к большой вариативности данных о частоте саркопении в популяции. В работе представлены результаты изучения частоты саркопении с использованием критериев диагностики разных рабочих групп. Проведен анализ показателей, характеризующих мышечную силу и функцию скелетных мышц, выявлены компоненты, наиболее значимые для диагностики саркопении в изучаемой группе пациентов.

Цель исследования — определить частоту выявления саркопении среди лиц старше 65 лет в соответствии с рекомендациями различных профессиональных международных групп, выделить наиболее значимый для ее диагностики компонент.

Материал и методы. В исследование включены 230 человек старше 65 лет (средний возраст — $74,0 \pm 6,5$ года), наблюдавшихся амбулаторно. Диагностика саркопении проводилась на основании критериев Европейской рабочей группы по изучению саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 2010 г. Для подтверждения диагноза проводился расчет индекса аппендикулярной мышечной массы (ИАММ) с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA) на аппарате HOLOGIC Explorer QDR, мышечная сила измерялась кистевым динамометром Jamar-J00105 (Sammons Preston Inc., США). Мышечную функцию также изучали на основе краткого комплекса тестов физической работоспособности (Short Physical Performance Battery, SPPB). Проводился сравнительный анализ частоты саркопении, диагностированной по критериям Международной рабочей группы по изучению саркопении (International Working Group on Sarcopenia, IWGS), Фонда Национального института здоровья (Foundation for the National Institutes of Health, FNHI) и EWGSOP2 (2018).

Результаты и обсуждение. Частота саркопении в выборке людей старше 65 лет была сопоставима при использовании для диагностики критериев EWGSOP и IWGS (30%) и оказалась значительно выше, чем по критериям FNIN (19,8%). Частота саркопении увеличивалась с 21,4% в возрасте 65–74 года до 52,9% в возрасте старше 85 лет по критериям EWGSOP IWGS и соответственно с 16,2 до 29,4% по критериям FNIN. Мышечная сила по результатам динамометрии у пациентов с низкой мышечной массой была достоверно меньше, чем у больных с нормальной мышечной массой (в среднем $15,1 \pm 5,4$ и $18,2 \pm 5,4$ кг соответственно; $p < 0,001$) как среди мужчин, так и среди женщин. Средний счет SPPB-тестов в целом по выборке был низким во всех исследуемых группах ($7,6 \pm 3,1$ балла). У пациентов с низкой мышечной массой он оказался значимо ниже, чем у лиц с нормальной мышечной массой ($6,9$ и $7,9$ балла соответственно; $p = 0,016$), преимущественно за счет теста «Тандем» ($p = 0,0002$). Не было выявлено существенных различий частоты саркопении в разных возрастных группах согласно критериям EWGSOP и EWGSOP2.

Заключение. Частота саркопении среди людей старше 65 лет, согласно критериям, принятым профессиональными сообществами, варьировала в широких пределах — от 19,8% (FNIN) до 26,5% (EWGSOP2) и 30% (EWGSOP). С возрастом частота саркопении увеличивалась, достигая 52,9% среди лиц старше 85 лет. Определение мышечной силы является более чувствительным методом диагностики саркопении по сравнению с другими функциональными тестами.

Ключевые слова: пожилой возраст; саркопения; мышечная сила; мышечная масса; функция скелетных мышц.
Для ссылки: Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ. Частота саркопении в старших возрастных группах: оценка диагностических критериев. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):147–153.

THE FREQUENCY OF SARCOPENIA IN OLDER AGE GROUPS: EVALUATION OF DIAGNOSTIC CRITERIA

Safonova Yu.A.^{1,2}, Zotkin E.G.³

The prevalence of sarcopenia in different countries of the world has been well studied. However, the criteria of different international professional groups are used to diagnose the disease, which leads to large variability in data on the frequency of sarcopenia in the population. The paper presents the results of studying the frequency of sarcopenia, by using the diagnostic criteria of different working groups. The measures characterizing muscle strength and skeletal muscle function were analyzed; the components that are most important for the diagnosis of sarcopenia were identified in the studied patient group.

Objective: to determine the detection rates of sarcopenia among people aged over 65 years in accordance with the guidelines of different international professional groups and to identify the most significant component for its diagnosis.

Subjects and methods. The investigation enrolled 230 people older than 65 years (mean age, 74.0 ± 6.5 years) who were followed up in an outpatient setting. Sarcopenia was diagnosed according to the 2010 European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria. To confirm its diagnosis, the appendicular muscle mass index (AMMI) was calculated using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) on a HOLOGIC QDR Explorer; muscle strength was measured with a Jamar-J00105 handheld dynamometer (Sammons Preston Inc., USA). Muscle function was also examined using the short physical performance battery (SPPB). The frequency of sarcopenia diagnosed by the criteria of the International Working Group on Sarcopenia (IWGS), the Foundation for the National Institutes of Health (FNHI), and EWGSOP were comparatively analyzed.

Results and discussion. The frequency of sarcopenia in the sample of people aged over 65 years was the same when using the diagnostic EWGSOP and IWGS criteria (30%) and was significantly higher than when applying the FNIN criteria (19.8%). The frequency of sarcopenia increased from 21.4% at the age of 65–74 years to 52.9% at the age of over 85 years according to the EWGSOP and IWGS criteria and from 16.2% to 29.4%, respectively, by the FNIN criteria. Dynamometry showed that the muscle strength was significantly lower in patients with low muscle mass than in those with normal muscle mass (the average mass was 15.1±5.4 and 18.2±5.4 kg, respectively; $p<0.001$) among both males and females. The average SPPB scores in the entire sample were low in all the studied groups (7.6±3.1). It was significantly lower in patients with low muscle mass than in people with normal muscle mass (6.9 and 7.9 scores, respectively; $p=0.016$) as shown mainly by the Tandem test ($p=0.0002$). No substantial differences in the frequency of sarcopenia were found in different age groups according to the EWGSOP and EWGSOP2 criteria.

Conclusion. The frequency of sarcopenia among people aged over 65 years according to the criteria adopted by professional communities varied widely from 19.8% (FNIN) to 26.5% (EWGSOP2) and 30% (EWGSOP). With age, the frequency of sarcopenia increased, reaching 52.9% among people over 85 years of age. Muscle strength measurement versus other functional tests is a more sensitive diagnostic method for sarcopenia.

Keywords: elderly age; sarcopenia; muscle strength; muscle mass; skeletal muscle function.

For reference: Safonova YuA, Zotkin EG. The frequency of sarcopenia in older age groups: evaluation of diagnostic criteria. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):147–153 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-147-153

В 2016 г. в Международную классификацию болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10) было введено новое заболевание/синдром — саркопения — с присвоением кода M62.84, что явилось важным шагом на пути разработки и унификации диагностических критериев, подходов к ее профилактике и лечению [1]. За последние 10 лет опубликовано большое количество работ, посвященных различным аспектам саркопении. Так, эксперты уточнили определение саркопении, появились данные о ее распространенности во многих странах мира, была уточнена связь между мышечной патологией и неблагоприятными последствиями для здоровья людей старшего возраста. Стали разрабатываться стратегии, направленные на предотвращение исходов, напрямую или косвенно связанных с потерей мышечной ткани. Вместе с тем следует признать, что остаются барьеры на этапе внедрения в клиническую практику кода заболевания. Не до конца разработаны количественные показатели мышечной массы и мышечной силы для диагностики саркопении, что затрудняет ее выявление, прежде всего в медицинских учреждениях первичного звена здравоохранения. В силу этих причин имеются значительные расхождения данных эпидемиологических исследований, сохраняются трудности в интерпретации роли и значения факторов риска, особенно в условиях мультиморбидности.

К настоящему времени было предложено несколько определений саркопении различными международными группами, которые занимаются изучением этой проблемы, среди них Европейская рабочая группа по изучению саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), Международная рабочая группа по изучению саркопении (International Working Group on

Sarcopenia, IWGS), Фонд Национального института здоровья (Foundation for the National Institutes of Health, FNIN) [2–4]. Критерияльными характеристиками саркопении являются снижение мышечной массы, силы и других показателей мышечной функции. В табл. 1 представлены пороговые значения этих параметров.

Так, EWGSOP и IWGS мышечную массу рассчитывали с помощью ИАММ верхних и нижних конечностей с учетом роста пациента на основе проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), в то же время группа FNIN проводила оценку общей мышечной массы всего тела по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ). Различия наблюдались в пороговых значениях мышечной силы, предложенных EWGSOP и FNIN, при этом IWGS вообще не использовала данный параметр для диагностики саркопении. EWGSOP и IWGS изучали мышечную функцию по скорости ходьбы, однако они использовали разные границы нормальных значений, а FNIN не использовал данный критерий для постановки диагноза. Только EWGSOP оценивала мышечную функцию по результатам многокомпонентного SPPB-теста, который позволял измерить скорость ходьбы, силу мышц нижних конечностей, а также способность поддерживать равновесие. Эта вариабельность показателей повлекла за собой существенные различия в анализе распространенности саркопении в разных странах мира. Однако, несмотря на наличие указанных методических подходов в оценке состояния скелетных мышц, большинство клинических и эпидемиологических исследований опираются на критерии, предложенные EWGSOP. Согласно определению EWGSOP (2010), саркопения рассматривается как синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей мышечной массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных исходов, таких как инвалидность, плохое качество жизни и смерть [2]. В соответствии с рекомендациями EWGSOP диагностика саркопении основывается на измерении ИАММ, мышечной силы и/или результатов функциональных тестов. С. Beaudart и соавт. [5] предложили считать приоритетным методом исследования мышечной массы компьютерную томографию (КТ) и МРТ. Тем не менее из-за высокой

Таблица 1 Критерии диагностики саркопении, предлагаемые различными международными группами

Критерии	Мышечная масса	Оценка функционального статуса	
		определение мышечной силы	другие функциональные тесты
EWGSOP	Для мужчин ИАММ $\leq 7,26$ кг/м ² Для женщин ИАММ $\leq 5,50$ кг/м ²	Для мужчин <30 кг Для женщин <20 кг	SPPB-тест ≤ 8 ; скорость ходьбы $<0,8$ м/с
IWGS	Для мужчин ИАММ $\leq 7,23$ кг/м ² Для женщин ИАММ $\leq 5,67$ кг/м ²	Не учитывалась	Скорость ходьбы $<1,0$ м/с
FNIN	Для мужчин ИММИИМТ $<0,789$ Для женщин ИММИИМТ $<0,512$	Для мужчин <26 кг Для женщин <16 кг	Не учитывалась

Примечание. ИАММ — индекс аппендикулярной мышечной массы с поправкой на квадрат роста пациента; ИММИИМТ — индекс мышечной массы с поправкой на индекс массы тела (ИМТ); SPPB-тест — краткий набор тестов физической работоспособности (Short Physical Performance Battery).

стоимости и ограниченного доступа к такого рода оборудованию EWGSOP рекомендовала использовать в клинической практике DXA или биоимпедансный анализ (BIA).

Определение изометрической силы кисти, сгибателей коленного сустава или пиковой скорости выдоха позволяет объективизировать состояние поперечно-полосатой мускулатуры тела человека. В клинической практике наиболее распространенным методом является измерение силы сжатия кисти с помощью ручного динамометра [6]. И наконец, мышечная функция может быть оценена посредством проведения краткого комплекса тестов физической активности [7, 8].

Использование разных методов измерения мышечной массы привело к различиям результатов, полученных в ходе исследований по изучению распространенности саркопении. Так, по данным J.A. Batsis и соавт. [9], она варьировала от 4,4 до 94%. A.Y. Bijlsma и соавт. [10] показали, что распространенность саркопении увеличивалась с возрастом: от 31,2% среди людей 60–69 лет до 45,2% у лиц старше 70 лет. Однако в работе С. Beaudart и соавт. [5] она колебалась от 9,25 до 18% [5]. В 2017 г. был опубликован систематический обзор, в который были включены 4810 исследований, опубликованных за период с 2000 по 2013 г. [11]. Лишь в 18 из них использовались критерии диагностики саркопении EWGSOP или IWGS. Распространенность саркопении варьировала от 1 до 29% среди пожилых людей, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, т. е. проживавших дома в семьях, и от 14 до 33% среди лиц, живших в социальных учреждениях долгосрочного ухода. С. Beaudart и соавт. [12] была проведена подобная работа, в которой поиск литературных источников осуществлялся по базам MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Review, ACP Journal Club за 2012–2015 гг. Для осуществления метаанализа были выбраны 16 из 1026 исследований [12]. Распространенность саркопении составила от 4,3% у людей, наблюдавшихся амбулаторно, до 73,3% среди лиц, проживавших в социальных домах. Наименьшая встречаемость саркопении по результатам определения мышечной массы с помощью DXA была в США (4,3%), Китае (9,02%), Корее (8,8%), а по данным BIA – в Японии (9,36%). Высокая частота выявления саркопении методом BIA отмечалась в Испании (58%) и Италии (32,8%). В странах, где мышечную массу определяли только на основе антропометрических показателей, наиболее высокой распространенность саркопении оказалась в Турции (73,3%) и Мексике (33,6%). Другой метаанализ баз данных MEDLINE, Scopus и Web of Science (2009–2016) с селекцией 115 исследований, проведенный G. Shafiee и соавт. [13], показал, что частота саркопении при использовании BIA для оценки мышечной массы была выше, чем при измерении мышечной массы с помощью DXA как у мужчин, так и у женщин.

EWGSOP в 2010 г. четко сформулировала определение саркопении: обязательным критерием ее диагностики являлась низкая мышечная масса, а дополнительным критерием могли быть либо сниженная мышечная сила, либо снижение физической работоспособности по данным функциональных тестов. Вместе с тем, признавая факт, что снижение мышечной массы является основным признаком саркопении, следует отметить, что взаимосвязь между мышечной массой и силой не носит линейного характера, а двигательная функция может сохра-

няться длительное время, несмотря на снижение мышечной массы.

В 2018 г. был опубликован консенсус EWGSOP2, в котором уточнено определение саркопении как мышечного заболевания, ассоциированного с возрастом, и обновлены диагностические критерии с учетом возможного использования различных инструментов для оценки мышечной массы и функции в реальной клинической практике. При этом набор и объем выполняемых методов исследования не изменились по сравнению с 2010 г., а диагностические критерии стали более стандартизованными и акцент в диагностике был смещен в сторону определения мышечной силы [14].

Известно, что по мере старения у людей не только снижается общая физическая активность, но и нарастает количество коморбидных заболеваний, гериатрических синдромов, факторов риска, формируется полифармация, что в свою очередь сказывается на состоянии мышечной функции. Многие авторы указывают на развитие неблагоприятных исходов у пожилых людей с саркопенией [15, 16]. Ранняя диагностика саркопении и ее профилактика чрезвычайно важны для снижения частоты инвалидизации и улучшения/сохранения качества жизни у людей старшего возраста.

Цель исследования — определить частоту выявления саркопении среди людей старше 65 лет в соответствии с рекомендациями различных профессиональных международных групп, определить наиболее значимый для ее диагностики компонент.

Материал и методы

В исследование включено 230 пациентов в возрасте 65 лет и старше (в среднем $74,0 \pm 6,5$ года), наблюдавшихся в амбулаторных условиях. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинических исследований №45 от 22.12.2015 г. был одобрен локальным этическим комитетом. Пациенты были распределены в три возрастные группы: 65–74 лет, 75–84 лет, 85 лет и старше. Характеристика участников представлена в табл. 2.

Наличие хронических заболеваний и лекарственная терапия установлены на основании анализа первичной медицинской документации (амбулаторной карты, выписного эпикриза, результатов обследования).

В исследование включено 112 человек (48,7%) в возрасте 65–74 лет, 101 (43,9%) в возрасте 75–84 лет и 17 (7,4%) в возрасте 85 лет и старше. Преобладали женщины (95,6%). Высшее образование было у 51,7% обследованных; 43,3% проживали одни в своих квартирах. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания выявлялись со следующей частотой: кардиоваскулярные и ревматические – в 74,3 и 81,3% случаев, метаболический синдром и ожирение – у 37,4 и 29,1% соответственно, сахарный диабет 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких – у 8,7 и 7,4%, онкозаболевания в анамнезе – у 7,4%, хроническая анемия легкой степени тяжести – у 3,0% пациентов.

В исследование не включали пациентов, имевших переломы нижних конечностей в течение 6 мес до начала исследования, с сохранявшимся негативным воздействием на функциональный статус, любые клинически значимые нарушения или заболевания, затруднявшие передвижение и самообслуживание, подтвержденный диагноз

психического заболевания, неврологические нарушения/заболевания со значительным и стойким функциональным дефицитом, подтвержденную сердечную недостаточность III или IV стадии по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство (ангиопластика или стентирование), тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочных артерий в течение 12 нед до начала исследования. Также критериями исключения были онкологические заболевания и состояния, требовавшие ежедневной помощи других лиц для совершения одного или более основных повседневных действий.

Диагностика саркопении основывалась на оценке мышечной массы и функции скелетных мышц в соответствии с критериями EWGSOP (2010). Для подтверждения саркопении требовалось наличие низких значений ИАММ, снижения и/или ухудшения результатов функциональных тестов. Аппендикулярную тощую мышечную массу измеряли с помощью DXA на аппарате HOLOGIC Explorer QDR, а ИАММ рассчитывали путем деления суммарной мышечной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей в килограммах на квадрат роста пациента в метрах. Низкий ИАММ у женщин соответствовал значениям $<5,5 \text{ кг/м}^2$, у мужчин — $<7,26 \text{ кг/м}^2$. ИМТ рассчитывали путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста пациента в метрах. ИМТ в норме составлял $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, дефицит массы регистрировали при значении ИМТ $<18,5 \text{ кг/м}^2$, избыточную массу — при ИМТ $25\text{--}29,9$ и $>30 \text{ кг/м}^2$ соответственно.

Таблица 2 Медико-демографическая и социальная характеристика обследованных больных

Параметры	Число пациентов, n (%)
Возраст, годы:	
65–74	112 (48,7)
75–84	101 (43,9)
85 и старше	17 (7,4)
Пол:	
женщины	222 (96,5)
мужчины	8 (3,5)
Образование:	
начальное	13 (5,7)
среднее	98 (42,6)
высшее	119 (51,7)
Вид проживания:	
в семье	128 (55,7)
одинокое	102 (43,3)
Хронические сопутствующие заболевания:	
ишемическая болезнь сердца	146 (63,5)
гипертоническая болезнь	171 (74,3)
атеросклеротический кардиосклероз	120 (52,2)
хроническая сердечная недостаточность	41 (17,8)
сахарный диабет	20 (8,7)
ожирение	67 (29,1)
метаболический синдром	86 (37,4)
хроническая обструктивная болезнь легких	17 (7,4)
остеоартрит опорных суставов	159 (69,1)
постменопаузальный остеопороз	187 (81,3)
дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	174 (75,7)
онкопатология в анамнезе	17 (7,4)
хроническая анемия	7 (3,0)

Оценка мышечной силы проводилась с помощью кистевого динамометра Jamar-00105 (Sammons Preston Inc., США). Ширина захвата динамометра была индивидуально отрегулирована до размера руки участника. Исследование проводилось дважды в положении сидя, руки с опорой на горизонтальную поверхность. В анализ включался лучший результат как для левой, так и для правой руки. Для подтверждения саркопении показатели мышечной силы не должны были превышать 20 кг у женщин и 30 кг у мужчин.

Мышечную функцию изучали по результатам SPPB-тестов: удержание равновесия, скорость ходьбы, сила и эффективность работы нижних конечностей. Соответствующие задания включали три статичных положения с уменьшением степени поддержки для проверки способности сохранять равновесие, вставание со стула без использования рук, а также ходьбу с обычной скоростью на расстояние 4 м. Итоговый показатель вычислялся путем сложения результатов всех трех заданий, которые оценивали по шкале от 0 до 12 баллов. Более высокий результат соответствовал более сохранной функции. Нарушение мышечной функции регистрировалось при снижении общего счета <9 . С учетом выхода обновленных диагностических критериев EWGSOP2 в 2018 г. был проведен перерасчет указанных показателей [14]. Так, диагноз саркопении подтверждался при более низких значениях мышечной силы ($<16 \text{ кг}$ для женщин и $<27 \text{ кг}$ для мужчин по данным динамометрии), времени выполнения теста «Вставание со стула без использования рук» ($>15 \text{ с}$) и мышечной массы (ИАММ $<6,0 \text{ кг/м}^2$ для женщин и $<7,0 \text{ кг/м}^2$ для мужчин). Границы нормы общего результата при выполнении SPPB-тестов оставались прежними.

Полученные в процессе выполнения работы результаты были обработаны с использованием программы Statistica для Windows версии 10.0 (StatSoft Inc., США). Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$. Учитывая ненормальное распределение по возрасту в исследуемой выборке, количественные данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей], среднего значения, стандартного отклонения (M) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ), качественные показатели — в виде абсолютных и относительных частот. С целью определения точности диагностических методов исследования выполнялись оценка чувствительности и специфичности, а также построение характеристических кривых (ROC-анализ) с анализом площади под ними (AUC). При величине AUC $0,9\text{--}1,0$ значимость теста расценивалась как отличная, $0,8\text{--}0,9$ — очень хорошая, $0,7\text{--}0,8$ — хорошая, $0,6\text{--}0,7$ — средняя.

Результаты

Нами была проведена сравнительная оценка частоты саркопении в соответствии с критериями ее диагностики, разработанными разными международными группами (рис. 1).

В соответствии с критериями EWGSOP и IWGS частота саркопении в изучаемой когорте составила 30%. С увеличением возраста доля пациентов с саркопенией увеличивалась и достигала 52,9% в группе 85 лет и старше. Статистический анализ показал значимую сопряженность между возрастом и наличием саркопении ($p=0,0078$). В то же время по критериям FNIN она обнаружилась у 19,8% людей, при этом среди лиц старше 85 лет — в 29,4% случа-

ев. Более низкая частота по критериям FNIN связана с тем, что, в отличие от критериев EWGSOP и IWG, наличие саркопении определялось по общей скелетной мышечной массе, а границы нормы мышечной силы существенно отличались от соответствующих значений критериев EWGSOP. Рабочая группа IWGS вообще не включала показатели мышечной силы в диагностические критерии. В последующих расчетах нами были использованы как результаты оценки мышечной массы, так и параметры функционального статуса, включая мышечную силу, данные SPPB-тестов согласно критериям EWGSOP (табл. 3).

В представленной выборке людей старше 65 лет мышечная сила была снижена в 61,7% случаев, среди лиц с низким ИАММ ее снижение встречалось значимо чаще, чем у людей с нормальным ИАММ (в 85,5 и 51,6% случаев соответственно; $p < 0,0001$). Средняя мышечная сила в изучаемой группе ($17,1 \pm 5,4$ кг) была ниже порогового значения по критериям EWGSOP, при этом у испытуемых с нормальным ИАММ она соответствовала показателям динамометрии $18,2 \pm 5,4$ кг, а с низким — $15,1 \pm 5,4$ кг ($p < 0,0001$). Снижение общего счета SPPB-теста выявлено в 30% случаев, у людей с низким ИАММ — в 43,5%, с нормальным — в 24,2% случаев ($p < 0,0035$). Средний счет SPPB-тестов в целом по выборке был низким во всех исследуемых группах ($7,6 \pm 3,1$ балла), у пациентов с низким ИАММ он оказался значимо ниже, чем у лиц с нормальным ИАММ ($6,9$ и $7,9$ балла соответственно; $p = 0,016$).

Учитывая снижение функциональных показателей в исследуемой выборке, мы изучили их отдельно среди мужчин и женщин. Средние значения мышечной силы у женщин с низким и нормальным ИАММ были значимо ниже нормы ($14,3 \pm 4,9$ и $18,0 \pm 3,5$ кг соответственно; $p < 0,001$). У мужчин с низким ИАММ средние значения мышечной силы были значительно ниже, чем у мужчин с нормальным ИАММ ($22,8 \pm 5,6$ и $37,0 \pm 6,2$ кг соответственно; $p < 0,001$). Средний счет SPPB-теста у женщин был < 8 баллов, при этом у пациенток с низким ИАММ он оказался значимо ниже, чем у испытуемых с нормальным ИАММ ($6,8 \pm 2,8$ и $7,9 \pm 2,8$ балла соответственно; $p = 0,035$). У мужчин с низким ИАММ средний счет SPPB-теста был статистически значимо ниже, чем у мужчин с нормальным ИАММ ($7,3 \pm 2,9$ и $8,5 \pm 2,8$ балла соответственно; $p = 0,013$).

Принимая во внимание полученный низкий результат SPPB-теста во всех исследуемых группах, мы изучили каждый элемент данного набо-

ра: проверку способности сохранять равновесие, подняться со стула без использования рук, а также обычную скорость ходьбы на расстояние 4 м. Оказалось, что скорость ходьбы и время выполнения теста «Вставание со стула без использования рук» не различались у лиц с низким и нормальным ИАММ ($p > 0,05$). В то же время низкие показатели теста «Тандем» (< 4 баллов) у лиц с низким ИАММ встречались значимо чаще, чем у людей с нормальным ИАММ (36,2 и 15,5% соответственно; $p < 0,001$).

Значимость всех функциональных компонентов оценивали по отношению шансов (ОШ; табл. 4).

Оказалось, что у пациентов с саркопенией значимо ниже, чем при ее отсутствии, были мышечная сила — в 3,66 раза (95% ДИ 1,98–6,76) и суммарный счет SPPB-тестов — в 1,79 раза (95% ДИ 1,22–2,63) за счет теста «Тандем».

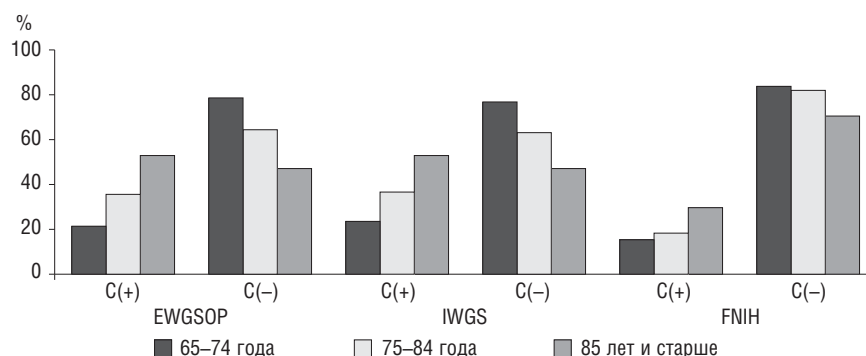


Рис. 1. Частота саркопении у людей старше 65 лет в соответствии с критериями EWGSOP, IWGS, FNIN. C(+) — есть саркопения, C(–) — нет саркопении (здесь и на рис. 2)

Таблица 3 Сравнительная оценка функции скелетных мышц у пациентов старше 65 лет в зависимости от ИАММ

Параметры	Пациенты с низким ИАММ (n=69)	Пациенты с нормальным ИАММ (n=161)	p
Мышечная сила, кг, М±σ	15,1±5,4	18,2±5,4	<0,0001
SPPB-тест, баллы, М±σ	6,9±3,1	7,9±2,6	0,016
Скорость ходьбы, м/с, %:			
<0,8 (n=177)	79,7	75,8	0,52
≥0,8 (n=53)	20,3	24,2	
Скорость ходьбы, м/с, М±σ	0,66±0,20	0,70±0,17	0,15
Тест «Тандем», баллы, %:			
4 (n=180)	63,8	84,5	<0,001
<4 (n=50)	36,2	15,5	
Тест «Вставание со стула без использования рук», с, %:			
<16,7 (n=131)	58,0	56,5	0,84
≥16,7 (n=99)	42,0	43,5	
Тест «Вставание со стула без использования рук», с, М±σ	18,04±6,58	17,99±6,44	0,95

Таблица 4 Риск отдельных функциональных компонентов в диагностике саркопении у пациентов старше 65 лет

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
Мышечная сила	3,66	1,98–6,76	<0,0001
Скорость ходьбы	1,15	0,70–1,89	0,59
Тест «Вставание со стула без использования рук»	0,96	0,64–1,43	0,84
Тест «Тандем»	2,05	1,40–2,98	0,0002
Общий балл SPPB-теста	1,79	1,22–2,63	0,0028

ROC-анализ показал, что чувствительность динамометрии оказалась выше, чем у других функциональных тестов (0,619 и 0,548 соответственно), в то время как их специфичность была одинаковой (0,610).

В соответствии с обновленными критериями саркопении EWGSOP2 (2018) на том же клиническом материале был проведен повторный анализ частоты саркопении (рис. 2).

Частота саркопении в соответствии с критериями EWGSOP2 составила 26,5%, и по-прежнему сохранялась высокая доля пациентов с саркопенией (47,1%) в возрастной группе старше 85 лет. В целом существенных различий в частоте выявления саркопении в разных возрастных группах согласно критериям EWGSOP и EWGSOP2 не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в России была установлена частота саркопении среди людей старше 65 лет. Согласно критериям EWGSOP по данным оценки мышечной массы и функции саркопенией была выявлена в 30% случаев. Полученные нами данные оказались сопоставимы с результатами метаанализа A.J. Cruz-Jentoft и соавт. [11], в котором распространенность саркопении среди женщин старше 50 лет варьировала от 1 до 30%.

Сравнительный анализ распространенности саркопении был затруднен из-за различий в подходах к ее диагностике, на что указали в заключение авторы. Это обусловлено использованием разных методов измерения мышечной массы: по антропометрическим характеристикам (окружности плеча или голени), DXA или BIA. В качестве примера можно привести исследование F. Landi и соавт. [17], в котором отмечалась самая высокая распространенность саркопении (30,1%) у итальянских женщин в возрасте 80–85 лет. У этих женщин мышечную массу оценивали по окружности плеча. В ряде исследований расчет мышечной массы проводился по индексу ИАММ, скорректированному не только на рост пациента, но и на его массу тела, а также с поправкой на массу жировой ткани [18–20]. В некоторых случаях измерение мышечной массы проводилось на разных аппаратах, не только с помощью DXA, но и с применением BIA. Так, в исследовании С. Beaudart и соавт. [21] саркопенией выявлялась в 8,4–27,6% случаев, однако при использовании BIA ее распространенность составляла 12,8%, а по данным DXA – 21%.

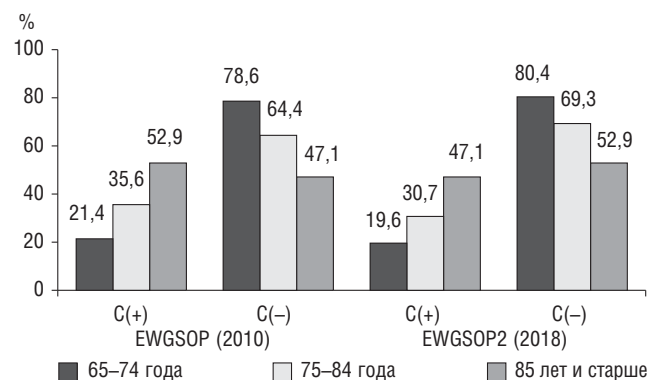


Рис. 2. Частота саркопении у людей старше 65 лет в соответствии с критериями EWGSOP и EWGSOP2

В нашем исследовании частота саркопении нарастала с возрастом и составила 21,4; 35,6 и 52,9% среди лиц 65–74, 75–84 и 85 лет и старше соответственно. При этом в большинстве работ подобного разделения на возрастные группы не проводилось.

Наши данные свидетельствуют о том, что мышечная сила, измеренная с помощью динамометра, являлась более значимым диагностическим критерием, чем скорость ходьбы и SPPB-тест в целом. Так, снижение мышечной силы было выявлено у 85% людей с саркопенией, а низкие показатели SPPB-теста встречались только в 43,5% случаев. Сходные результаты отмечались и другими исследователями, которые показали, что результаты тестов «Тандем» и «Вставание со стула без помощи рук» не позволяют идентифицировать саркопению у пожилых людей, т. е. не обладают высокой чувствительностью [22].

Создание новых рекомендаций по диагностике саркопении EWGSOP2 было обусловлено рядом причин. Во-первых, для оценки мышечной массы использовалась различная аппаратура, что не позволяло достичь стандартизации основных параметров. Не были приняты четкие одинаковые пороговые значения. В большинстве работ было показано, что наиболее чувствительным тестом для диагностики саркопении является определение мышечной силы [14]. Аналогичные данные были получены в нашем исследовании. Однако результаты ROC-анализа показали, что ни динамометрия, ни SPPB-тесты не претендуют на статус высокоинформативных характеристик для диагностики саркопении. A.J. Cruz-Jentoft и соавт. [14] заявляют о наличии пробелов в диагностических возможностях саркопении и призывают к поиску новых инструментов для измерения качества мышц и мышечной массы.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Выборка участников формировалась только из людей, проживавших автономно и самостоятельно ведущих свое хозяйство. Число мужчин было незначительным, что затрудняло проведение сопоставлений внутри выборки, а также не позволяло с высокой достоверностью подтвердить гендерные различия в частоте саркопении. Одномоментный характер исследования не позволял установить в полной мере причинно-следственные связи между основными характеристиками.

Заключение

Частота саркопении среди людей старше 65 лет согласно критериям, принятым профессиональными сообществами, варьировала в широких пределах – от 19,8% (FNIN) до 26,5% (EWGSOP2) и 30% (EWGSOP). С возрастом частота саркопении увеличивалась, достигая 52,9% среди людей старше 85 лет. Определение мышечной силы является более чувствительным методом диагностики саркопении по сравнению с другими функциональными тестами.

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 / REFERENCES

1. Cao L, Morley JE, Rosenberg H, et al. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an international classification of disease, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) code. *J Am Med Dir Assoc (Elsevier)*. 2016;17:675-7. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.001
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
3. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:249-56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
4. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:547-58. doi: 10.1093/gerona/glu010
5. Beaudart C, Rizzoli R, Bruyere O, et al. Sarcopenia: Burden and challenges for public health. *Arch Publ Health*. 2014;72:45. doi: 10.1186/2049-3258-72-45
6. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-9. doi: 10.1093/ageing/afr051
7. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-M94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85
8. Stevens PJ, Syddall HE, Patel HP, et al. Is grip strength a good marker of physical performance among community-dwelling older people? *J Nutr Health Aging*. 2012;16(9):769-74. doi: 10.1007/s12603-012-0388-2
9. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, et al. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):974-80. doi: 10.1111/jgs.12260
10. Bijlsma AY, Meskers CG, Ling CH, et al. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):871-81. doi: 10.1007/s11357-012-9384-z
11. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43:748-59. doi: 10.1093/ageing/afu111
12. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, et al. Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548
13. Shafiee G, Keshkar A, Soltani A, et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabet Metabol Disord*. 2017;16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Guidelines. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afz046
15. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(3):324-33. doi: 10.1093/gerona/60.3.324
16. Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M, et al. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(5):429-37. doi: 10.2106/JBJS.N.00648
17. Landi F, Liperoti R, Russo A, et al. Association of anorexia with sarcopenia in a community-dwelling elderly population: results from the iSIRENTE study. *Eur J Nutr*. 2013;52(3):1261-8. doi: 10.1007/s00394-012-0437-y
18. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x
19. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769-74. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x
20. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1602-9. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x
21. Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Exper Gerontol*. 2015;61:31-7. doi: 10.1016/j.exger.2014.11.014
22. Looijaard SMLM, Oudbier SJ, Reijnierse EM, et al. Single physical performance measures cannot identify geriatric outpatients with sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2018;7(4):262-7. doi: 10.14283/jfa.2018.19

Сафонова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра

Исмагилова Р.Р.¹, Заманова Э.С.², Максудова А.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия
¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²420064, Казань, Оренбургский тракт, 138

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia
¹49, Butlerov St., Kazan 420012; ²138, Orenburgsky Road, Kazan 420064

Контакты: Резида Ринатовна Исмагилова; saifullina_rezid@mail.ru

Contact: Rezida Ismagilova, saifullina_rezid@mail.ru

Поступила 17.01.2020

В последние десятилетия отмечается рост выживаемости пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Цель нашего исследования — определение выживаемости больных СКВ в Республике Татарстан.

Материал и методы. Ретроспективно изучены стационарные карты больных СКВ, находившихся на лечении в нефрологическом и ревматологическом отделениях Республиканской клинической больницы в период с 2004 по 2018 г. Проанализированы демографические данные (пол, возраст на момент возникновения первых признаков заболевания, возраст на момент постановки диагноза СКВ, длительность СКВ, трудовая деятельность, наличие инвалидности), клинические проявления заболевания (поражение костно-мышечной системы, кожи и слизистых оболочек, почек, наличие серозита, психоневрологические расстройства), 5-, 10- и 15-летняя выживаемость. Для объединения пациентов в группы исходя из их сходства по измеренным признакам применен иерархический кластерный анализ.

Результаты и обсуждение. Наблюдалось 256 больных СКВ: 230 женщин, 26 мужчин. Медиана возраста на момент возникновения первых симптомов заболевания у женщин составила 29,0 [21,0; 38,0] года, у мужчин — 25,5 [18,0; 37,0] года, возраста на момент постановки диагноза СКВ — соответственно 30,0 [23,0; 41,0] и 25,5 [18,0; 37,0] года. Основными клиническими проявлениями заболевания были: поражение костно-мышечной системы (n=199; 77%), кожи и слизистых оболочек (n=168; 66%), почек (n=155; 61%), неврологические расстройства (n=39; 15%) и серозиты (n=83; 32%). За указанный период в исследуемой группе умерло 29 больных; данные о 10 пациентах отсутствуют. Выживаемость пациентов (5-, 10-, 15-летняя) в нашей группе составила 93,7; 90,8 и 86,4% соответственно; 5-, 10-, 15-летняя выживаемость пациентов при наличии люпус-нефрита (ЛН) была 90,4; 86,6 и 82,1%, имеющих артериальную гипертензию (АГ) — 89,5; 84,6 и 79,3% соответственно. В результате кластерного анализа были получены четыре кластера. Самыми важными критериями разделения пациентов на кластеры явились наличие антифосфолипидного синдрома (АФС), ЛН и АГ. Первый кластер характеризовался наличием ЛН и АГ, второй — АФС, ЛН и АГ. Пациенты третьего кластера имели только АГ, четвертого — только ЛН. Во втором кластере 10- и 15-летняя выживаемость пациентов была снижена до 77,9 и 70,1% соответственно.

Заключение. В нашем исследовании 5-, 10- и 15-летняя выживаемость пациентов составила 93,7; 90,8 и 86,4% соответственно. Пол и возраст на момент установления диагноза не влияли на частоту летального исхода. Риск смерти был статистически значимо выше у пациентов, имеющих ЛН и АГ.

Ключевые слова: выживаемость; системная красная волчанка; люпус-нефрит; кластерный анализ.

Для ссылки: Исмагилова РР, Заманова ЭС, Максудова АН. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):154–159.

SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: REGIONAL REGISTRY DATA Ismagilova R.R.¹, Zamanova E.S.², Maksudova A.N.¹

There has been an increase in the survival rates of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in recent decades. **Objective:** to determine the survival rates of SLE patients in the Republic of Tatarstan.

Subjects and methods. The records of SLE inpatients treated at the Nephrology and Rheumatology Departments of the Republican Clinical Hospital in 2004 to 2018 were retrospectively analyzed. Demographic data (gender, age at onset of the first signs of the disease, age at diagnosis of SLE, its duration, labor activity, and disability), clinical manifestations of the disease (damage to the musculoskeletal system, skin and mucous membranes, kidneys, as well as serositis, neuropsychological disorders), and 5-, 10- and 15-year survival rates were analyzed. A hierarchical cluster analysis was used to group patients on the basis of the similarity in the measured characteristics.

Results and discussion. A total of 256 SLE patients (230 females and 26 males) were followed up. The median age at onset of the first symptoms of the disease for females and males was 29.0 [21.0; 38.0] and 25.5 [18.0; 37.0] years, respectively; the age at SLE diagnosis was 30.0 [23.0; 41.0] and 25.5 [18.0; 37.0] years. The main clinical manifestations of the disease were damages to the musculoskeletal system (n=199 (77%)), skin and mucous membranes (n=168 (66%)), and kidneys (n=155 (61%)), neurological disorders (n=39 (15%)) and serositis (n=83 (32%)). In the above period, 29 patients died in the study group; there are no data on 10 patients. The 5-, 10-, and 15-year survival rates of patients in our group were 93.7, 90.8, and 86.4%, respectively; those in patients with lupus nephritis (LN) were 90.4, 86.6, and 82.1%; those in hypertensive patients were 89.5, 84.6, and 79.3%. A cluster analysis identified four clusters. The most important criteria for grouping the patients into clusters were the presence of antiphospholipid syndrome (APS), LN, and hypertension. Cluster 1 included patients with LN and hypertension; Cluster 2 comprised those with APS, LN, and hypertension. Cluster 3 consisted of patients having hypertension only; Cluster 4 included those with LN only. In Cluster 2, the 10- and 15-year patient survival rates decreased to 77.9 and 70.1%, respectively.

Conclusion. In our study, 5-, 10-, and 15-year patient survival rates were 93.7, 90.8, and 86.4%, respectively. Gender and age at SLE diagnosis did not affect death rates. The risk of death was significantly higher in patients with LN and hypertension.

Key words: survival rates; systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; cluster analysis.

For reference: Ismagilova RR, Zamanova ES, Maksudova AN. Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus: regional registry data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):154–159 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-154-159

За последние десятилетия распространенность системной красной волчанки (СКВ) возросла как за счет ранней диагностики, так и вследствие улучшения выживаемости [1]. Одно из первых исследований продолжительности жизни пациентов с СКВ проведено в 1949–1953 гг. А.М. Harvey и соавт., которые показали, что 4-летняя выживаемость составила 52% [2]. Позже J.D. Uzman и N.F. Rothfield провели сравнительный анализ выживаемости двух групп, наблюдавшихся с 1957 по 1968 г. и с 1968 по 1976 г., при этом 5-летняя выживаемость составляла 70 и 93% соответственно [3]. Ретроспективная работа Е.М. Ginzler и соавт. [4], завершенная в 1978 г. и включавшая 1103 пациента с СКВ, продемонстрировала 5- и 10-летнюю выживаемость, достигавшую соответственно 86 и 76%. Одно из самых больших проспективных мультицентровых исследований, проведенное в 7 странах Европы с 1990 по 2000 г. и включившее 1000 пациентов с СКВ, показало значительное увеличение продолжительности их жизни: 95% пациентов остались живы в течение первых 5 лет от начала заболевания, 92% больных пережили 10-летний срок [5].

В популяции пациентов с СКВ в Саудовской Аравии с 1980 по 2006 г. установлена 5- и 10-летняя выживаемость 98 и 97% соответственно [6]. М. Abu-Shakra и соавт. в проспективном 20-летнем исследовании 665 пациентов с СКВ выявили 5-, 10-, 15- и 20-летнюю выживаемость 93; 85; 79 и 68% соответственно [7].

Отечественных работ, посвященных изучению выживаемости больных СКВ, не так много. По данным наблюдений Е.М. Тареевой, В.В. Серовой, Л.А. Куприяновой, которые проводились в 80-х годах прошлого века, 10-летняя выживаемость больных, вычисленная по методу Cutler и Ederer, составила 52%, 5-летняя выживаемость больных, у которых при биопсии был обнаружен диффузный люпус-нефрит (ЛН), равнялась 37% [8]. Опубликованные позже данные С.К. Соловьева [9] показали увеличение 5-летней выживаемости до 81% при проведении синхронной интенсивной терапии больных СКВ. По наблюдениям Е.В. Захаровой и соавт. [10], 5-летняя выживаемость в группе больных СКВ и системными васкулитами с поражением почек составила 65,2%.

Целью нашего исследования явилось определение выживаемости больных СКВ в Республике Татарстан.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование стационарных карт больных СКВ, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом и ревматологическом отделениях Республиканской клинической больницы в период с 2004 по 2018 г. Всем пациентам диагноз СКВ устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 и 1997 гг. [11, 12]. В анализ были включены демографические данные (пол, возраст на момент возникновения первых признаков заболевания, возраст на момент постановки диагноза СКВ, длительность СКВ, трудовая деятельность, наличие инвалидности), клинические проявления заболевания (поражение костно-мышечной системы, кожи и слизистых оболочек, почек, наличие серозита, психоневрологические расстройства).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v.23. Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова; кроме того, применялись показатели асим-

метрии и эксцесса. При нормальном распределении значений указаны среднее арифметическое и стандартное отклонение, в случае отсутствия нормального распределения — медиана и интерквартильный размах. Данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности, нами использовался тест МакНемара. Значения Q-критерия МакНемара интерпретировались путем сравнения с критическими значениями. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Зависимость риска развития летального исхода оценивалась с помощью лог-ранк критерия Манталя–Кокса. Для оценки влияния факторов на функцию выживаемости применяли метод регрессии Кокса. При анализе клинических данных для объединения пациентов по группам, исходя из их сходства по измеренным признакам, применяли иерархический кластерный анализ. После формирования кластеров для каждого из них с помощью методов описательной статистики рассчитывали средние или относительные показатели, соответствующие анализируемым признакам, которые затем сравнивались друг с другом.

Результаты

Наблюдались 256 больных СКВ: 230 женщин, 26 мужчин (соотношение женщины:мужчины составило 9:1). Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста на момент возникновения первых симптомов заболевания у женщин составила 29,0 [21,0; 38,0] года, у мужчин — 25,5 [18,0; 37,0] года, возраста на момент постановки диагноза СКВ — 30,0 [23,0; 41,0] и 25,5 [18,0; 37,0] года соответственно (рис. 1). Социально-демографическая структура пациентов представлена в табл. 1.

Основными клиническими проявлениями заболевания были: поражение костно-мышечной системы (n=199; 77%), кожи и слизистых оболочек (n=168; 66%), почек (n=155; 61%), неврологические расстройства (n=39; 15%) и серозиты (n=83; 32%; рис. 2).

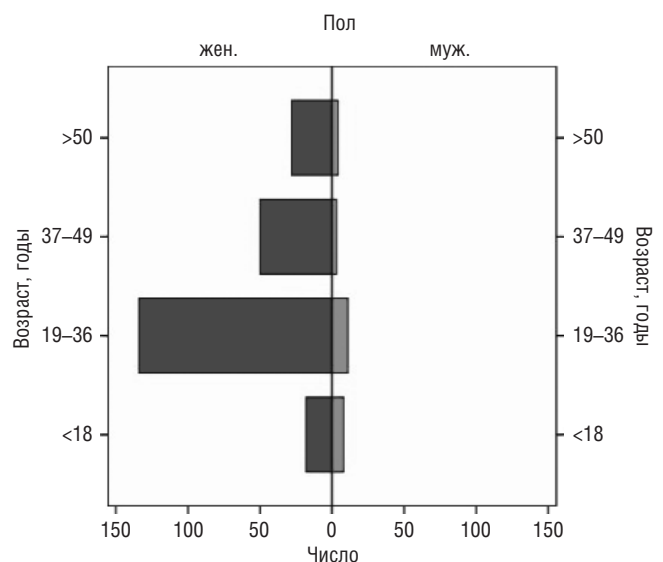


Рис. 1. Половозрастная структура группы на момент постановки диагноза

За указанный период в исследуемой группе умерло 29 больных, данные о судьбе 10 пациентов отсутствуют. Среди умерших было 24 женщины и 5 мужчин. Медиана возраста на момент смерти у мужчин составила 38 [37; 44] лет, у женщин – 48,5 [32,5; 59] года, длительности СКВ – соответственно 4 [2; 6] и 4,5 [2; 11] года. Причинами летальных исходов стали: тромботические осложнения (n=12), инфекции (n=7), терминальная почечная недостаточность (n=2), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (n=2). Причина смерти 6 больных не известна. Ранняя летальность (в первые 5 лет от начала болезни) отмечалась в 15 случаях и была обусловлена в 7 случаях тромботическими осложнениями, в 4 – инфекцией, в одном – развитием терминальной почечной недостаточности, и у трех больных причина смерти осталась неизвестной.

Анализ выживаемости: 5-, 10- и 15-летняя выживаемость пациентов в нашей группе составила 93,7; 90,8 и 86,4% соответственно (рис. 3).

Мы проанализировали влияние пола, возраста и ряда клинических факторов на выживаемость (табл. 2). Пол и возраст больных на момент постановки диагноза не ока-

Таблица 1 Социально-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Число больных, n (%)
Пол:	
женщины	230 (89,8)
мужчины	26 (10,2)
Возраст на момент появления первых симптомов, годы:	
<18	39 (15,2)
19–36	145 (56,6)
37–49	50 (19,5)
>50	22 (8,7)
Длительность СКВ, годы:	
<5	56 (21,8)
6–10	74 (28,9)
11–15	60 (23,4)
>16	66 (25,9)
Занятость:	
работает	120 (46,9)
не работает	96 (37,5)
студент	22 (8,6)
пенсионер	18 (7,0)
Инвалидность:	
нет	93 (36,3)
I группа	5 (2,0)
II группа	72 (28,1)
III группа	86 (33,6)

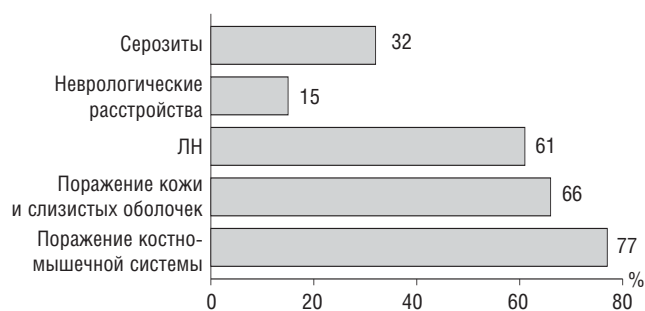


Рис. 2. Основные клинические проявления СКВ, %

зывали неблагоприятного влияния на выживаемость ($p=0,169$ и $p=0,071$ соответственно).

При развитии ЛН средний возраст наступления летального исхода составил $28,1 \pm 1,1$ года [95% доверительный интервал (ДИ) 25,9–30,4 года], без ЛН – $38,4 \pm 2,4$ года (95% ДИ 33,6–43,2 года; рис. 4).

Сто одиннадцать пациентов (43,4%) страдали АГ. У 11 (4,3%) из них была АГ 1-й степени, у 57 (22,3%) – 2-й степени, у 43 (16,8%) – 3-й степени. Риск развития летального исхода увеличивался в 1,818 раза при увеличении степени АГ ($p=0,004$; рис. 5).

У 40 пациентов диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС), среди них было 37 (92,5%) женщин и 3 (7,5%) мужчин. Наличие тромбоза в анамнезе явилось неблагоприятным фактором, увеличивающим риск летального исхода в 1,597 раза, или на 59,7% ($p=0,034$).

Для объединения пациентов в группы исходя из их сходства по измеренным признакам использовался двух-этапный кластерный анализ. В результате получены 4 кластера (табл. 3). Первый кластер характеризовался наличием ЛН и АГ, второй – АФС, ЛН и АГ. Пациенты третьего кластера имели только АГ, четвертого – только ЛН. Силуэтная мера связности и разделения кластеров составила 0,8, что соответствует хорошему качеству кластеров. Распределение анализируемых предикторов по важности для разделения пациентов на кластеры представлено на рис. 6.

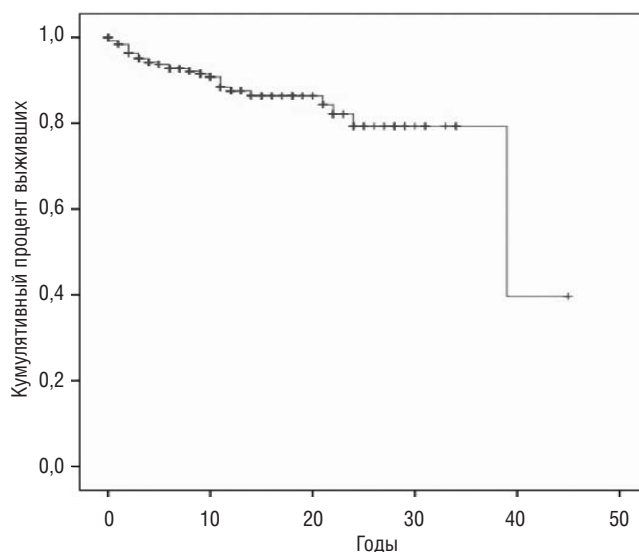


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с СКВ

Таблица 2 Показатели выживаемости больных, %

Выживаемость	5-летняя	10-летняя	15-летняя
Общая	93,7	90,8	86,4
С ЛН	90,4	86,6	82,1
Без ЛН	98,9	97,3	92,9
С АГ	89,5	84,6	79,3
Без АГ	96,9	96,0	92,8
С тромбозомболическими осложнениями	91,6	72,3	66,8
Без тромбозомболических осложнений	94,1	94,1	89,8

Примечание. АГ – артериальная гипертензия.

Согласно представленной на рис. 6 диаграмме, самыми важными критериями разделения пациентов на кластеры явились наличие АФС и ЛН. Информация о принадлежности пациентов к одному из кластеров также использовалась для последующего анализа органных поражений, включенных в диагностические критерии ACR, частоты летальных случаев (табл. 4) и выживаемости (табл. 5).

Первый кластер состоит из 64 (25%) пациентов, имеет достоверно низкую частоту поражения кожи и слизистых оболочек (16,7%), высокий процент летальных случаев (41,4%). Пациенты второго кластера имели самую низкую частоту поражения костно-мышечной системы и серозитов (16,1 и 12,5%). Третий кластер был самым большим и включал 33,2% пациентов. У них была достоверно выше частота поражения кожи и слизистых оболочек (40,5%) и отсутствовал ЛН. Для четвертого кластера характерен самый высокий процент ЛН (43,2%).

При анализе выживаемости в кластерах установлено, что график функции дожития для пациентов, имеющих АФС, ЛН и АГ, находится значительно ниже, что свиде-

тельствует о более высоком риске летального исхода ($p=0,008$; рис. 7).

Обсуждение

Проведенный нами ретроспективный анализ историй болезни пациентов, наблюдавшихся в Республиканской клинической больнице г. Казани с 2004 по 2018 г., позволил выявить 256 больных с достоверным диагнозом СКВ. Среди них преобладали женщины (90%), больные с дебютом заболевания в возрасте 19–36 лет (59%), с высокой частотой поражения костно-мышечной системы, кожи и слизистых оболочек, почек, что соответствует эпидемиологии заболевания в других популяциях [6, 7]. Достаточный объем наблюдений позволил провести анализ выживаемости, кластерный анализ, выявить факторы, влияющие на вероятность летального исхода.

Показатели общей выживаемости в нашей группе соответствовали данным опубликованных в последние годы ретроспективных исследований, проведенных в Российской Федерации и других странах (табл. 6).

Многие авторы к факторам, имеющим прогностическое значение, относят пол и возраст [5, 8, 18]. В нашем исследовании, так же как в турецкой когорте, не установлено значимых различий [15].

В отдельных исследованиях отмечалось отрицательное влияние ЛН, АФС и АГ на прогноз у пациентов с СКВ. Так, многие авторы считают, что ЛН является неблагоприятным фактором, уменьшающим выживаемость [7, 14, 16]. В статье Н.Г. Ключвиной и Е.Л. Насонова [13] 5-летняя выживаемость мужчин с ЛН составила 89%, 10-летняя – 84%, 15-летняя – 79%. В ретроспективном исследовании Г.А. Mahmoud и соавт. [17] была выявлена значимо более низкая выживаемость пациентов с ЛН: 5- и 10-летняя выживаемость без ЛН составила 99,6 и 99,1%, тогда как с ЛН – 96 и 92% соответственно ($p=0,008$). Выживаемость в нашей популяции оказалась ниже, чем в этом исследовании: 5- и 10-летняя выживаемость наших пациентов с ЛН составила 90,4 и 86,6%, без ЛН – 98,9 и 97,3% соответственно ($p=0,016$).

Развитие АГ также достоверно снижает выживаемость [5, 7]. В 80–90-х годах XX в., по наблюдениям ММА им. И.М. Сеченова (ныне – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), 10-летняя выживаемость 53 пациентов с СКВ без

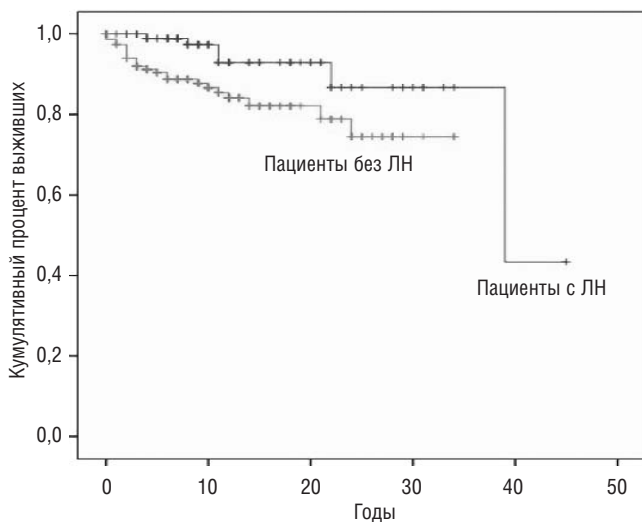


Рис. 4. Выживаемость пациентов, имеющих и не имеющих поражение почек ($p=0,017$)

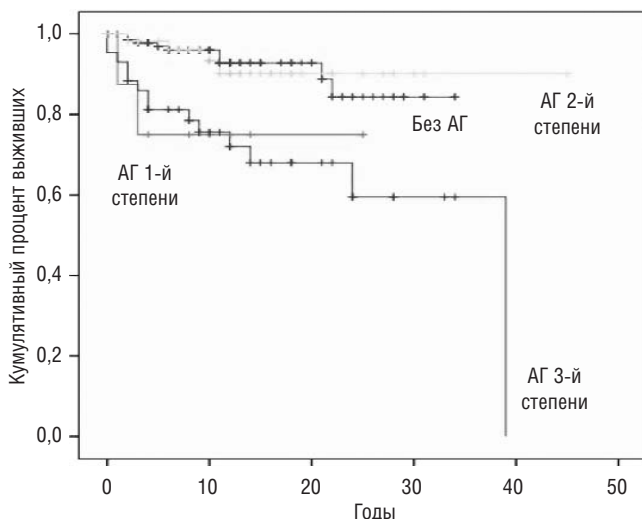


Рис. 5. Выживаемость пациентов в зависимости от степени АГ ($p<0,001$)

Таблица 3 Частота АФС, АГ и ЛН в кластерах, n (%)

Нарушение	Первый кластер	Второй кластер	Третий кластер	Четвертый кластер	p
АФС	0	40 (100)	0	0	<0,001
ЛН	64 (100)	24 (60)	0	67 (100)	<0,001
АГ	64 (100)	18 (45)	29 (34,1)	0	<0,001

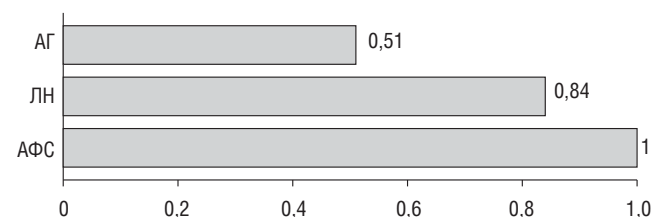


Рис. 6. Распределение предикторов разделения пациентов группы на кластеры по важности

Таблица 4 Пол, возраст и частота органических поражений и летальных случаев в кластерах

Показатель	Кластер				p
	первый, n=64 (25%)	второй, n=40 (15,6%)	третий, n=85 (33,2%)	четвертый, n=67 (26,2%)	
Пол, n (%):					
женщины	54 (23,5)	37 (16,1)	78 (33,9)	61 (26,5)	0,414
мужчины	10 (38,5)	3 (11,5)	7 (26,9)	6 (23,1)	
Возраст на момент постановки диагноза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	34,0 [23,0; 48,0]	30,5 [23,5; 38,0]	30,0 [23,0; 38,0]	26,0 [21,0; 37,5]	0,069
Поражение костно-мышечной системы, n (%)	45 (22,6)	29 (14,6)	74 (37,2)	51 (25,6)	0,071
Поражение кожи и слизистых оболочек, n (%)	28 (16,7)	32 (19)	68 (40,5)	40 (23,8)	<0,001
ЛН, n (%)	64 (41,3)	24 (15,5)	0	67 (43,2)	<0,001
Поражение нервной системы, n (%)	9 (23,1)	8 (20,5)	18 (46,2)	4 (10,3)	0,056
Серозиты, n (%)	27 (32,5)	10 (12)	28 (33,7)	18 (21,7)	0,191
Случаи смерти, n (%)	12 (41,4)	7 (24,1)	5 (17,2)	5 (17,2)	0,036

АГ составила 80%, а 68 пациентов с СКВ с АГ – 59%. По данным И.Е. Тареевой [18], 10-летняя выживаемость

Таблица 5 Выживаемость (5-, 10- и 15-летняя) в кластерах, %

Кластер	Выживаемость		
	5-летняя	10-летняя	15-летняя
Первый	88,3	86,3	78,3
Второй	92,2	77,9	70,1
Третий	100	98,2	93,5
Четвертый	93,5	93,5	93,5

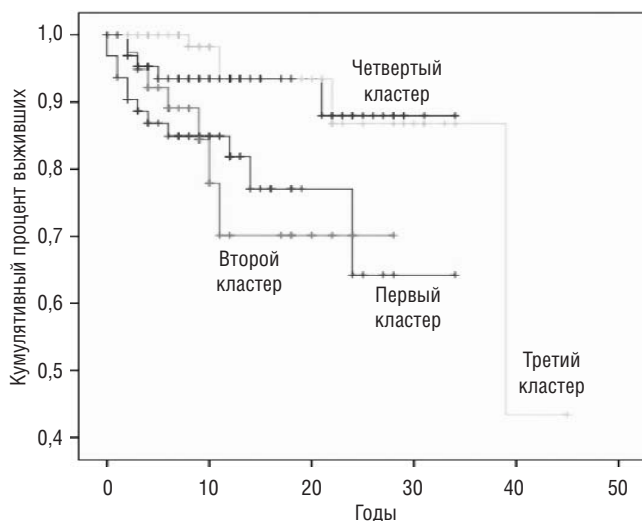


Рис. 7. Выживаемость пациентов по кластерам

37 пациентов с СКВ и АГ от момента возникновения заболевания составила 16%. Наш анализ выявил увеличение выживаемости этих пациентов. Вместе с тем выживаемость их значительно ниже, чем больных СКВ без АГ: 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с АГ составила 89,6 и 84,7%, без АГ – 96,9 и 96,0% соответственно ($p=0,015$).

G. Ruiz-Irastorza и соавт. [19] выявили негативное влияние АФС на выживаемость больных СКВ: 10- и 15-летняя выживаемость пациентов без АФС достигла 94 и 90%, у пациентов с АФС – 80 и 65% соответственно. В нашей когорте уровень значимости различий по частоте летального исхода у пациентов с АФС и без АФС был близок к критическому ($p=0,051$). Кроме того, при проведении кластерного анализа наличие АФС оказалось самым важным предиктором разделения пациентов.

В результате проведенного анализа выживаемости нами были выявлены факторы, достоверно влияющие на вероятность летального исхода: наличие ЛН, АГ, АФС, тромбозомболические события. Для выделения групп пациентов на основании их сходства и различия по этим признакам мы провели кластерный анализ. Принадлежность пациента ко второму кластеру, т. е. наличие АФС, АГ и ЛН, имело неблагоприятное прогностическое значение: 10-летняя выживаемость этих пациентов резко снижалась и составила 77,9%.

Нам удалось найти только одно исследование, посвященное проведению кластерного анализа клинических проявлений у пациентов с СКВ. В результате анализа данных 3656 испанских пациентов, было получено три кластера. Первый был самым многочисленным. Он характеризовался более молодым возрастом пациентов, небольшой длительностью заболевания, наименьшим поражением органов и систем, а также высокой частотой поражения орга-

Таблица 6 Показатели выживаемости больных СКВ

Авторы, источник	Год	Страна	Выживаемость, %		
			5-летняя	10-летняя	15-летняя
Н.Г. Ключкина, Е.Л. Насонов [13]	2009	Россия	89	84	79
A. Harzallah и соавт. [14]	2014	Тунис	83,8	78,6	Нет данных
D.Ü. Cansu и соавт. [15]	2016	Турция	91,9	90	88,2
Z.R. Wang и соавт. [16]	2018	Китай	Нет данных	90,3	88,1
G.A. Mahmoud и соавт. [17]	2018	Египет	97,4	96,3	Нет данных
Собственные данные	2018	Россия	93,7	90,8	86,4

нов зрения. Пациенты второго кластера имели заболевание костно-мышечной системы в сочетании с патологией органов зрения и неврологическими расстройствами. Только для третьего кластера была характерна патология сердечно-сосудистой системы, которая достоверно связана с поражением костно-мышечной системы, почек и органов зрения [20].

Заключение

Ретроспективное исследование, включившее 256 пациентов с СКВ, показало, что общая выживаемость больных соответствует данным других когорт: 5-, 10- и 15-летняя выживаемость пациентов в нашей группе составила 93,7; 90,8 и 86,4% соответственно. Пол и возраст на момент установления диагноза не влияли на частоту летальных ис-

ходов. Риск смерти был статистически значимо выше у пациентов, имеющих ЛН, АГ и тромботические осложнения. Их 10-летняя выживаемость значительно снижалась и была равна 77,9%.

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 / REFERENCES

- Murray B, Urowitz D, Dafna D, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2152-8. doi: 10.3899/jrheum.080214
- Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, et al. Systemic lupus erythematosus review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1954 Dec;33(4):291-437. doi: 10.1097/00005792-195412000-00001
- Urman JD, Rothfield NF. Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus. Survival studies. *JAMA*. 1977 Nov 21;238(21):2272-6. doi: 10.1001/jama.238.21.2272
- Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):601-11. doi: 10.1002/art.1780250601
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. European working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999 May;78(3):167-75.
- Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 2009 Apr;18(5):465-73. doi: 10.1177/0961203308100660
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I Causes of death. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22:1259-64.
- Тареева ИЕ, Филимонова РГ, Яушкевич ТН, Куприянова ЛА. Течение и прогноз волчаночного нефрита. *Терапевтический архив*. 1980;(1):68-72. [Tareeva IE, Filimonova RG, Yaushkevich TN, Kupriyanova LA. The course and prognosis of lupus nephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1980;(1):68-72 (In Russ.)].
- Соловьев СК. Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки. *Лечащий врач*. 2002;(3). Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2002/03/4529244/> [Soloviev SK. Current views on the intensive care of systemic lupus erythematosus. *Lechashchii Vrach*. 2002;(3). Available at: <https://www.lvrach.ru/2002/03/4529244/> (In Russ.)].
- Захарова ЕВ, Ипатьева ЕИ, Тареева ЕИ и др. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек. *Нефрология и диализ*. 2006;8(2):128-40. [Zakharova EV, Ipat'eva EI, Tareeva EI, et al. Features of the course and prognostic factors of adverse outcomes of systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis with kidney damage. *Nefrologiya i Dializ*. 2006;8(2):128-40 (In Russ.)].
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
- 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
- Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Выживаемость мужчин, страдающих СКВ. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(6):46-51. doi: 10.14412/1995-4484-2009-674 [Klyukvina NG, Nasonov EL. Survival of men with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(6):46-51. doi: 10.14412/1995-4484-2009-674 (In Russ.)].
- Harzallah A, Kaaroud H, Hajji M, et al. Predictive factors of mortality in a tunisian cohort with systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transplantat*. 2017 Jul-Aug;28(4):792-8.
- Cansu DÜ, Teke HÜ, Korkmaz C. Survival analysis of Turkish patients with systemic lupus erythematosus: older age at diagnosis affects mortality. *Arch Rheum*. 2017;32(2):141-8. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6173
- Wang ZR, Ren LM, Li R, et al. Analysis of 20-year survival rate and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019 Jan 15;99(3):178-82.
- Mahmoud GA, Shahin AA, Zayed HS, et al. Clinical and immunological pattern and outcome of Egyptian systemic lupus erythematosus patients: a single center experience. *Lupus*. 2018;27(9):1562-9. doi: 10.1177/0961203318776085
- Тареева ИЕ. Нефрология. Руководство для врачей. В 2 т. Москва: Медицина; 1995. 689 с. [Tareeva IE. *Nefrologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Nephrology. Guide for doctors]. In 2 vol. Moscow: Meditsina; 1995. 689 p. (In Russ.)].
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):77-82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77
- Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rua-Figueroa I, Galindo M. Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jul;55(7):1243-50.

Исмагилова Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-4653-7247>

Заманова Э.С. <https://orcid.org/0000-0002-6436-604X>

Максудова А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4237-4695>

Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите

Агафонова Е.М., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В.

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

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

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова;
busy89@mail.ru

Contact:
Ekaterina Agafonova;
busy89@mail.ru

Поступила 21.11.2019

В последнее время для изучения спондилоартритов (СПА) используют различные методы инструментальной диагностики; также разрабатываются индексы для оценки прогрессирования рентгенологических изменений позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС). В большинстве исследований, посвященных проблеме коксита при СПА, отмечено, что его прогрессирование протекает параллельно с воспалительным процессом в позвоночнике, однако индексы для оценки динамики изменений тазобедренных суставов (ТБС) не разработаны.

Целью нашего исследования была разработка метода оценки рентгенологического прогрессирования коксита при раннем аксиальном СПА (аксСПА).

Материал и методы. Было обследовано 175 больных аксСПА (средний возраст — 28 ± 6 лет) соответствующих критериям ASAS 2009 г., с длительностью воспалительной боли в спине не более 5 лет. В анализ было включено 62 пациента, наблюдавшихся не менее 2 лет и имевших обзорные снимки костей таза во время включения в когорту и через 2 года после начала наблюдения. Для оценки прогрессирования поражения ТБС использовали сумму стадий рентгенологического коксита (срК). В ходе исследования была разработана формула для оценки скорости прогрессирования рентгенологического коксита.

Результаты и обсуждение. Медиана значения разности срК (Δ срК) в начале исследования и через 2 года составила 0,78 [0; 4]. За период исследования у 63% больных не наблюдалось прогрессирования срК, у 7 (11%) она увеличилась на 1 балл, у 11 (18%) — на 2 балла, у 1 (2%) — на 3 балла, а у 4 (6%) — на 4 балла. Исходно среднее значение срК составило $0,54 \pm 0,79$, а через 2 года увеличилось на 0,78 — до $1,32 \pm 1,34$ ($p=0,06$).

До включения в исследование скорость прогрессирования коксита составляла в среднем 0,45 за год (условно было принято, что в начале заболевания у пациентов не было признаков поражения ТБС: срК равнялась нулю), в первый год наблюдения — 0,54, во второй — 0,1 за год.

Заключение. Предложенная методика подсчета легковыполнима и применима в реальной практике, не приводит к дополнительным исследованиям и является экономически целесообразной. Данная методика позволяет следить за скоростью прогрессирования рентгенологического коксита у пациентов с аксСПА на всем протяжении болезни.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; коксит; скорость прогрессирования.

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ и др. Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):160–164.

ASSESSMENT OF COXITIS PROGRESSION IN EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Agafonova E.M., Erdes Sh., Dubinina T.V., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V.

Recently, various visualization techniques have been used to study spondyloarthritis (SpA); indices are also being elaborated to assess the progression of radiographic changes in the spine and sacroiliac joints. Most studies dedicated to the problem of coxitis in SpA have shown that its progression parallels with a spinal inflammatory process; however, no indices for assessing the time course of changes in the hip joints (HJs) have been developed.

Objective: to develop a method for assessing the radiographic progression of coxitis in early axial SpA (axSpA).

Subjects and methods. Examinations were made in 175 patients (mean age, 28 ± 6 years) with axSpA who met the 2009 ASAS criteria and had an inflammatory back pain duration of no more than 5 years. The analysis included 62 patients who had been followed up for at least 2 years and had plain pelvic bone X-ray films at the inclusion in the cohort and at 2 years after starting the follow-up. The sum of stages of radiographic coxitis (ssrC) was used to assess HJ injury progression. During the study, a formula was developed to assess the progression rate of radiographic coxitis.

Results and discussion. The median difference in ssrC (Δ ssrC) was 0.78 [0; 4] at baseline and at 2 years. During the study period, 63% of the patients showed no progression of ssrC; the latter increased by 1 score in 7 (11%) patients, by 2 scores in 11 (18%), by 3 scores in 1 (2%), and by 4 scores in 4 (6%). The ssrC averaged 0.54 ± 0.79 at baseline and increased by 0.78 up to 1.32 ± 1.34 ($p=0.06$) at 2 years. At baseline, the coxitis progression rate averaged 0.45 per year (it was conventionally accepted that the patients exhibited no signs of HJ injury at onset of the disease: ssrC was zero); that was 0.54 and 0.1 per year at 1 and 2 years of follow-up, respectively.

Conclusion. The proposed calculation procedure is easily feasible and applicable in real practice, does not lead to additional investigations, and is economically feasible. This procedure allows monitoring the rate of radiographic coxitis progression in patients with axSpA throughout the course of the disease.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; coxitis; progression rate.

For reference: Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, et al. Assessment of coxitis progression in early axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):160–164 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-160-164

В повседневной клинической практике врачам-ревматологам для диагностики поражений тазобедренных суставов (ТБС) у больных аксиальным спондилоартритом (аксСПА)

в основном приходится ориентироваться на жалобы больного и данные рентгенологического обследования. Необходимо отметить, что волнообразное течение коксита

с отсутствием стойких клинических проявлений нередко приводит к его позднему выявлению, когда имеются необратимые рентгенологические изменения, в большинстве случаев требующие эндопротезирования ТБС [1]. По данным исследований, проведенных в Российской Федерации и посвященных проблеме коксита, признаки поражения ТБС выявляются примерно у каждого второго пациента с анкилозирующим спондилитом (АС) [2]. Коксит является основным фактором неблагоприятного прогноза аксСпА и приводит к быстрой потере трудоспособности и инвалидизации данной группы пациентов, в связи с чем в рекомендациях по назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разработанных Российской группой экспертов по изучению СпА (ЭксПА), «быстро прогрессирующий» коксит был выделен как независимый критерий, позволяющий инициировать эту терапию безотносительно к активности заболевания [3]. Возникает вопрос, какой коксит следует считать «быстро прогрессирующим»?

К настоящему времени исследований, анализирующих изменения ТБС при аксСпА, опубликовано немного. В большинстве [4–6] были описаны рентгенологические особенности коксита при АС, что позволило разработать индекс для определения тяжести поражения ТБС – BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index – hip; Батский рентгенологический индекс АС для ТБС) [7]. Работ, посвященных проблеме эволюции коксита, на сегодняшний момент нет, и соответственно не существует методов оценки его прогрессирования при аксСпА. В связи с этим нами была поставлена цель: разработать метод оценки рентгенологического прогрессирования коксита на ранних стадиях аксСпА.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты из когорты **КоРСаР** (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированной в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Набор клинического материала и методы обследования пациентов были описаны нами ранее [8].

В настоящее время в КоРСаР включено 175 пациентов. Из них для решения поставленной цели были отобраны 62 больных (30 женщин и 32 мужчины), наблюдавшихся не менее 2 лет и имевших обзорные снимки костей таза исходно (до включения в когорт), а также через 1 и 2 года после начала наблюдения. Их средний возраст составил $29,2 \pm 6,4$ года при средней длительности болезни $23,8 \pm 16,2$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 92% больных. Динамика активности заболевания, функционального состояния пациентов и отдельных клинических проявлений представлена в табл. 1.

Исходно пациенты имели относительно низкие значения СОЭ (медиана 10,0 мм/ч) и уровня СРБ (5,3 мг/л при норме до 5 мг/л). Через 2 года после начала наблюдения было отмечено снижение лабораторных показателей активности заболевания: СОЭ до 6,0 мм/ч, а СРБ – до 2,2 мг/л ($p < 0,05$). Медиана индекса BASDAI за период наблюдения уменьшилась с 3,5 до 1,7 ($p < 0,05$).

На момент включения в исследование из 62 больных 17 (28%) имели периферический артрит (в виде моно- и олигоартрита), а через 2 года – 5% ($p < 0,05$), также отмечалось улучшение функционального статуса (снижение BASFI с 1,2 до 0,3; $p < 0,05$). Боль в ТБС исходно отмечали 35 (56%) из 62 включенных в исследование; на фоне 2-летнего наблюдения их количество уменьшилось до 13 (21%).

Для клинической характеристики коксита оценивалась выраженность ингибиальной боли отдельно с каждой стороны по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10). В клиническом анализе учитывалась любая интенсивность боли, в том числе минимальная.

Обзорная рентгенография костей таза и оценка рентгенограмм проводились согласно рекомендациям, описанным нами ранее [9]. Рентгенограммы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии BASRI-hip между экспертами в окончательный анализ выносилось их согласованное решение.

Для оценки прогрессирования поражения ТБС нами был разработан новый показатель – суммарная стадия рентгенологического коксита (сскК), которая рассчитывалась исходно и в динамике у каждого пациента путем определения суммы индекса BASRI-hip в левом и правом ТБС. В ходе анализа полученных данных признаком рентгенологического коксита считался показатель сскК 3 балла. В свою очередь, на основании показателя сскК разработана формула для расчета скорости прогрессирования рентгенологических (Ск-прК) изменений в ТБС за год:

$$\text{Ск-прК} = (\text{сскК}^2 - \text{сскК}^1) / \text{Период наблюдения (годы)},$$

где сскК¹ – исходное значение сскК, сскК² – значение сскК в динамике периода интереса.

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении или малой выборке – медиану (Ме), минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между анализировавшимися группами применялся U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов (n=62) исходно и через 2 года после начала наблюдения

Параметры	Исходно	Через 2 года	p
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [1,9; 5,3]	1,7 [0,6; 3,0]	0,004
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,3; 2,5]	0,3 [0; 1,1]	0,0001
ASDAS-CPБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,4; 3,5]	1,3 [1,0; 2,1]	0,0001
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 25]	6 [3; 13]	0,004
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [1,3; 24,5]	2,2 [0,8; 9,3]	0,002
Периферический артрит, n (%)	17 (28)	3 (5)	0,001
Пациенты с кокситом, n (%)	1 (2)	13 (21)	0,004
Боль в ТБС, n (%)	35 (56)	13 (21)	0,002

Примечание. BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

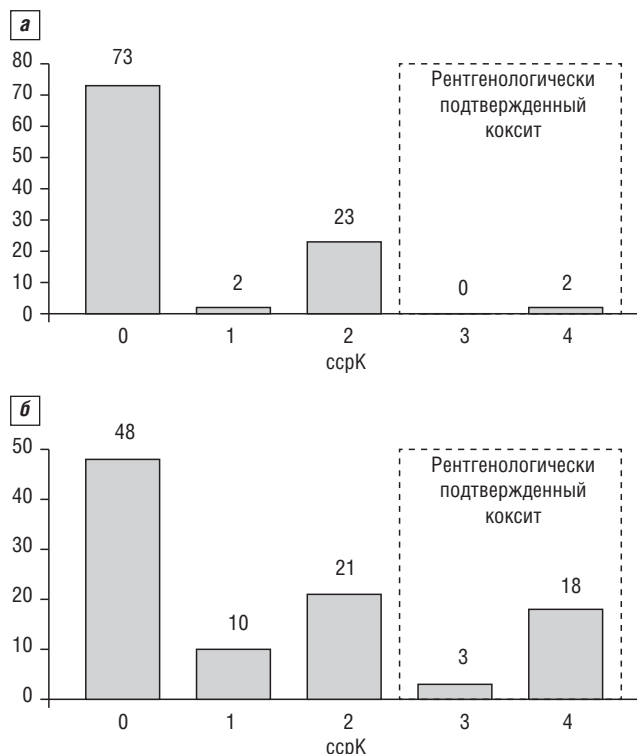


Рис. 1. Динамика срК за время наблюдения, %: а – исходно; б – через 2 года

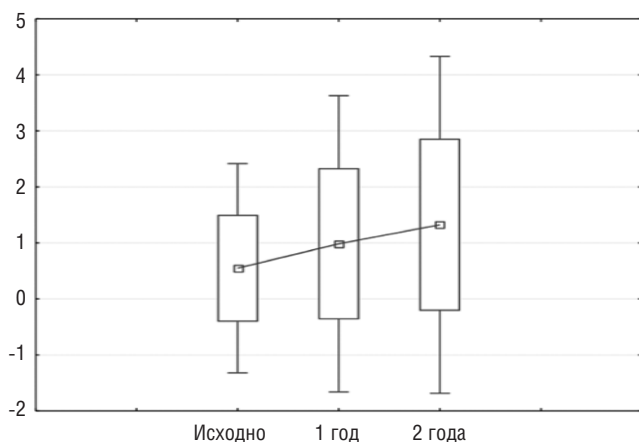


Рис. 2. Динамика срК в течение 2 лет наблюдения

Таблица 2 Характеристика больных аксСпА, имевших и не имевших рентгенологическое прогрессирование коксита

Параметры	ΔсрК=0 (n=39)	ΔсрК >0 (n=23)	p
Пол (мужчины/женщины), n	15/24	17/6	<0,05
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [7; 36]	24 [18,8; 24,8]	>0,05
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 [25,5; 32,5]	26,5 [23,2; 28,7]	<0,05
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [2,1; 5,2]	3,45 [1,1; 5,2]	>0,05
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,5; 2,8]	0,7 [0,3; 2,4]	>0,05
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,6; 3,35]	2,4 [1,25; 3,45]	>0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 22]	10 [5; 28,75]	>0,05
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [1,3; 24,5]	5,2 [1,1; 23,4]	>0,05
Периферический артрит, n (%)	12 (32)	5 (22)	>0,05
Начало заболевания до 18 лет, n (%)	1 (3)	2 (9)	>0,05

Результаты

У 16 из 35 пациентов (45,7%), отмечавших боль в ТБС на момент включения, в течение 24 мес наблюдения выявлено рентгенологическое прогрессирование коксита, при этом через год боль в ТБС сохранялась только у 7, а через 24 мес – у 4 больных. У 7 из 27 пациентов (25,9%), не испытывавших исходно боли в ТБС, в процессе наблюдения были выявлены рентгенологические признаки поражения ТБС. У 10 из 19 пациентов (52,6%), не имевших признаков рентгенологического прогрессирования коксита, боль в ТБС купировалась в течение первого года наблюдения, тогда как у 9 – сохранялась в течение всего периода наблюдения.

При включении в исследование только у одного из 62 больных (2%) были выявлены рентгенологические изменения ТБС (срК ≥ 3; рис. 1, а). Через 2 года после начала наблюдения число пациентов с рентгенологическими изменениями в ТБС (срК ≥ 3) увеличилось до 13 (21%; рис. 1, б).

Исходно среднее значение срК составило 0,54±0,79 балла, а через 2 года оно увеличилось на 0,78 балла – до 1,32±1,34 (p=0,06; рис. 2).

В то же время у 39 (63%) больных прогрессирования коксита не наблюдалось, т. е. ΔсрК (разность между срК2 и срК1 у них составила 0). У 7 (11%) она увеличилась на 1, у 11 (18%) – на 2, у 1 (2%) – на 3 и у 4 (6%) – на 4 балла.

Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на рентгенологическое прогрессирование коксита все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия динамики срК. При сравнительном анализе групп с ΔсрК=0 и с ΔсрК >0 было выявлено, что ΔсрК >0 чаще встречается у мужчин и у лиц более молодого возраста (p<0,05). По другим параметрам, представленным в табл. 2, группы между собой не различались.

На группе с ΔсрК >0 (n=23) были смоделированы варианты рентгенологического прогрессирования коксита (рис. 3). Как видно из рисунка, на индивидуальном уровне динамика срК имела различия: в 46% случаев отмечено прогрессирование в первый год наблюдения, в 39% – во второй год, а в 13% – в течение всего периода наблюдения.

При включении в исследование Ск-прК в группе наблюдения (n=62) составила в среднем 0,45 (условно было принято, что в начале заболевания у пациентов не было признаков поражения ТБС: срК=0). В первый год Ск-прК составила 0,54, во второй – 0,1 за год на фоне терапии основного заболевания. Средняя Ск-прК в группе с ΔсрК >0 в первый год наблюдения составила 1,25, а во второй – 0,44. В течение первого года наблюдения 5 (22%) пациентам с ΔсрК >0 были назначены ГИБП. На момент включения у них выявлялась высокая клиническая и лабораторная активность заболевания (BASDAI – 4,6±2,4; ASDAS-СРБ – 3,8±0,7; СОЭ – 38,2±13,7 мм/ч и СРБ – 86,2±52,7 мг/л), выраженные функциональные нарушения (BASFI – 3,68±2,59) и неэффективность ранее проводимой терапии. Средняя Ск-прК в первый год наблюдения у них составила 1,5 и снизилась до 0,46 на фоне лечения ГИБП.

Обсуждение

Наше исследование показало, что у больных аксСпА уже в первые годы болезни выявляются рентгенологические признаки повреждения ТБС, которые прогрессируют независимо от активности заболевания. В более ранних работах было выявлено, что первые признаки рентгенологического коксита у пациентов с аксСпА в среднем развиваются через 5–10 лет от начала заболевания [6, 9]. При анализе собственных данных у большинства (98%) пациентов рентгенологические признаки коксита исходно отсутствовали, а через 2 года наблюдения они были обнаружены у 13 (21%) больных при длительности заболевания ≤ 5 лет (даже с учетом периода наблюдения). В начале наблюдения только в 50% случаев клинические проявления коксита сопровождались рентгенологическими изменениями ТБС, а у 11% больных коксит протекал бессимптомно. В ходе 2-летнего наблюдения клинические признаки коксита у большинства пациентов купировались; несмотря на это его рентгенологическое прогрессирование продолжалось. Ранее А.Г. Бочковой и соавт. [6] были получены схожие результаты: у пациентов с АС без клинических и сонографических признаков коксита также выявлялись рентгенологические изменения в ТБС. В связи с этим требуется дальнейшее изучение и сопоставление инструментальных методов оценки поражения ТБС с целью выявления предикторов прогрессирования.

Динамическое обследование пациентов с ранним аксСпА из группы КоРСаР показало, что рентгенологическое прогрессирование коксита выявлялось чаще у мужчин, чем у женщин, что согласуется с данными ранее проведенного нами исследования [10].

Можно предположить, что терапия и постоянное наблюдение за пациентами с аксСпА оказывают позитивное влияние на течение коксита [11]. В исследуемой группе пациентов Ск-прК в среднем составляла около 0,5 в год, а у пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием она была $>1,0$, т. е. в год у них происходило увеличение стадии BASRI-hip на 0,5 для каждого сустава. Как было отмечено ранее, группой ЭкСпА [3] введен термин «быстропрогрессирующий коксит», который, по мнению экспертов, должен отражать увеличение BASRI-hip на одну стадию в год. Результаты нашего исследования позволяют дать более точное определение «быстропрогрессирующего коксита», под которым следует понимать изменение показателя ссрК $\geq 1,0$ в год. С нашей точки зрения, более тщательного наблюдения (возможно, с применением ультразвукового исследования) требуют пациенты с ссрК от 0,5 до 1,0, при этом сохранение ссрК $>0,5$ через год после наблюдения требует усиления проводимой терапии и назначения ГИБП независимо от активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):500–5. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505 [Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes ShF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):500–5. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505 (In Russ.)].

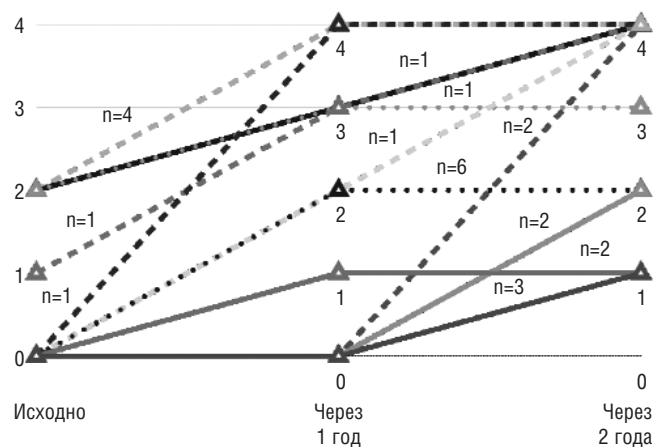


Рис. 3. Модели динамики ссрК у пациентов с Δ ссрК > 0 за 24 мес наблюдения (n – число пациентов с данной моделью прогрессирования)

Заключение

Таким образом, предложенная нами методика оценки прогрессирования коксита при помощи ссрК проста в использовании и позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования коксита. Для подтверждения полученных результатов и широкого внедрения разработанного метода в реальную практику необходимы дополнительные исследования.

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 дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Исследование выполнено в рамках научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

The investigation was conducted under Science Topic No. 398 “The pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis”, which had been approved by the Academic Council of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

3. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474-84. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484 (In Russ.)].
4. D'Wosh IL, Resnick D, Becker MA. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1976;19:683-92. doi: 10.1002/1529-0131(197607/08)19:4<683::AID-ART1780190405>3.0.CO;2-8
5. Kalin A, Elsworth J. The outcome of 138 total hip replacement and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years. *J Rheumatol*. 1989;16:955-8.
6. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(4):8-13. doi: 10.14412/1995-4484-2005-610 [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova M, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):8-13. doi: 10.14412/1995-4484-2005-610 (In Russ.)].
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
8. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив*. 2017;89(5):33-7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of one disease? *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(5):33-7 (In Russ.)].
9. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):716-21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721 [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716-21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721 (In Russ.)].
10. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ и др. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. *Современная ревматология*. 2019;13(4):41-7. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-41-47 [Agafonova EM, Dubinina TV, Rumyantseva DG, et al. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):41-7. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-41-47 (In Russ.)].
11. Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом — исследование GO-COX. Предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):307-11. doi: 10.14412/1995-4484-2019-307-311 [Erdes Sh, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):307-11. doi: 10.14412/1995-4484-2019-307-311 (In Russ.)].

Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом

Саидов Ё.У., Одилзода И.Ё., Хасанзода С.М., Охонова О.Д., Махмудов Х.Р.

Таджикский
государственный
медицинский
университет имени
Абуали ибни Сино,
Душанбе
734000, Республика
Таджикистан, Душанбе,
пр. Рудаки, 139

Abuali ibni Sino Tajik
State Medical University,
Dushanbe
139, Rudaki Ave,
Dushanbe 734000,
Republic of Tajikistan

Контакты: Хайём
Рузиевич Махмудов;
mahmudovkh@yandex.ru

Contact:
Khayom Mahmudov;
mahmudovkh@yandex.ru

Поступила 06.02.2020

Цель исследования — дать сравнительный анализ и оценку распространенности традиционных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) и состояния липидного спектра крови у больных с ревматоидным (РА) и псориатическим артритом (ПсА).

Материал и методы. В исследование были включены 48 пациентов (41 женщина и 7 мужчин) с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., средний возраст — $51,3 \pm 4,3$ года, и 46 пациентов (25 женщин и 21 мужчина) с достоверным диагнозом ПсА по критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г., средний возраст — $49,6 \pm 3,8$ года, находившихся на стационарном лечении в городском медицинском центре (ГМЦ) №2 г. Душанбе в период с 2012 по 2019 г. Проведен анализ традиционных и «болезнь-ассоциированных» ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с определением суммарного кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и SCORE/EULAR 2010 г., выполнены дуплексное сканирование сонных артерий с целью измерения толщины комплекса интима-медиа и выявления атеросклеротических бляшек, исследовался липидный спектр крови (содержание общего холестерина — ОХС, триглицеридов — ТГ, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности — ХС ЛПНП и ХС ЛПВП). С целью определения соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов рассчитывали индекс атерогенности: $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$.

Результаты и обсуждение. У обследованных пациентов с РА и ПсА наиболее распространенными ФР развития ССО являлись артериальная гипертензия (64,5 и 58,6% соответственно) и дислипидемия (58,2 и 69,2% соответственно). Выявлено активное участие системного воспаления и фармакотерапии РА и ПсА в формировании атерогенного профиля липидного спектра крови, а также нарастание частоты ССО у пациентов с РА и ПсА, имеющих два и более традиционных и так называемых «болезнь-обусловленных» ФР.

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в основе развития и прогрессирования широкого спектра ССО у больных РА и ПсА лежат кумулятивный эффект и сложное взаимовлияние хронического системного аутоиммунного воспаления, традиционных кардиоваскулярных ФР, длительного и бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов, что предполагает многофакторный характер ССО при РА и ПсА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; факторы риска; сердечно-сосудистые осложнения; липидный спектр крови; кардиоваскулярная патология.

Для ссылки: Саидов ЁУ, Одилзода ИЁ, Хасанзода СМ и др. Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом.

Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):165–170.

THE PREVALENCE OF TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND IN THOSE WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Saidov Yo.U., Odilzoda I.Yo., Khasanzoda S.M., Okhonova O.D., Mahmudov Kh.R.

Objective: to comparatively analyze and estimate the prevalence of traditional cardiovascular risk factors (RFs) and the blood lipid spectrum in patients with rheumatoid arthritis (RA) and in those with psoriatic arthritis (PsA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 48 patients (41 females and 7 males) (mean age, $51,3 \pm 4,3$ years) with RA who fulfilled the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria and 46 patients (25 females and 21 males) (mean age, $49,6 \pm 3,8$ years) with PsA fulfilling the 2006 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria who were treated in Dushanbe City Medical Center (CMC) Two in 2012 to 2019.

The traditional and disease-related RFs of cardiovascular events (CVEs) were analyzed to identify the total cardiovascular risk using the SCORE and 2010 SCORE/EULAR scales; duplex scanning of the carotid arteries was performed to measure intima-media thickness and to identify atherosclerotic plaques; the blood lipid spectrum (total cholesterol (TC), triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDLC)). The atherogenic index ($\text{TC} - \text{HDLC} / \text{HDLC}$) was calculated to determine the ratio of atherogenic to antiatherogenic lipoproteins.

Results and discussion. The most common RFs for CVEs in the examined patients with RA and in those with PsA were hypertension (64.5 and 58.6%, respectively) and dyslipidemia (58.2 and 69.2%). It was found that systemic inflammation and pharmacotherapy for RA and PsA were actively involved in the formation of an atherogenic lipid profile and that the incidence of CVEs increased in patients with RA and in those with PsA who had two or more traditional and the so-called disease-related RFs.

Conclusion. Our findings suggest that the development and progression of a wide range of CVEs in patients with RA and in those with PsA are based on the cumulative effect and complex interaction of chronic systemic autoimmune inflammation, traditional cardiovascular RFs, and long-term and uncontrolled use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, which assumes that CVEs have a multifactorial nature in RA and PsA.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; risk factors; cardiovascular events; blood lipid spectrum; cardiovascular disease.

For reference: Saidov YoU, Odilzoda IYo, Khasanzoda SM, et al. The prevalence of traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid and in those with psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):165–170 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-165-170

Ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА) — хронические иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания, которые характеризуются тяжелым прогрессирующим поражением периферических суставов, позвоночника, развитием широкого спектра внесуставных проявлений, вовлечением сердечно-сосудистой системы (ССС) и других внутренних органов [1–5].

Несмотря на успехи, достигнутые в фармакотерапии больных РА и ПсА, в современной ревматологии актуальной проблемой по-прежнему остается увеличение продолжительности жизни пациентов данной категории [6–10]. При РА и ПсА отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), на 35–40% превышающий уровень в общей популяции [11–14].

За последние два десятилетия накоплено достаточно данных, которые свидетельствуют, что в структуре преждевременной летальности пациентов с РА и ПсА наибольший удельный вес приходится на ССО, такие как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная коронарная смерть, обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза и частым присоединением артериальной гипертензии (АГ) [10, 13, 15–17].

На фоне хронического аутоиммунного воспаления ССО имеют ряд особенностей, включая многососудистое поражение коронарных артерий; рецидивирующее течение острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ; высокую частоту атипичных или бессимптомных форм ишемической болезни сердца (ИБС); «ранимых» или «воспаленных» атеросклеротических бляшек; тесную ассоциативную взаимосвязь ССО с висцеральными проявлениями РА и ПсА и компонентами метаболического синдрома [10, 11, 14, 17, 18].

При этом многие исследователи отмечают низкую настороженность и недостаточное внимание как врачей, так и больных в отношении кардиоваскулярной патологии (КВП) при РА и ПсА, что способствует поздней диагностике с высокой частотой неблагоприятных исходов, многократно превышающей общепопуляционные значения [10, 11, 14, 19].

Результаты ряда работ свидетельствуют о высокой частоте субклинических кардиоваскулярных нарушений. У 45–75% больных РА и ПсА наблюдаются дисфункция эндотелия, увеличение толщины комплекса интима–медиа (КИМ), диастолическая дисфункция левого желудочка, патология клапанного аппарата сердца [10, 16, 20–22]. В то же время авторы отмечают достаточно низкую встречаемость при РА и ПсА клинически манифестной КВП: ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), миокардита, перикардита — всего у 20–25% обследованных.

Большинство авторов отмечают, что высокий кардиоваскулярный риск (КВР) при РА и ПсА не может быть обусловлен только наличием традиционных факторов риска (ФР) развития ССО, и склоняются к мнению о мультифакториальном генезе поражения сердца при РА и ПсА [10, 12, 22, 23].

Данные, представленные в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что в основе развития и прогрессирования широкого спектра сердечно-сосудистых нарушений при РА и ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных факторов: традиционные кардиоваскулярные ФР, кардиоваскулярная токсичность некоторых противоревматических препаратов, прежде всего нестероидных противовос-

палительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), и хроническое аутоиммунное воспаление [10, 11, 13, 15, 18, 20], которое, по мнению многих исследователей, является ведущим патогенетическим механизмом атеросклеротического поражения сосудов [12, 19, 24–27].

В настоящее время имеются сведения о том, что при РА и ПсА хроническое аутоиммунное воспаление негативно модифицирует традиционные ФР, прежде всего АГ и липидный спектр крови, и потенцирует их вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза и ССО [20, 28–30]. В итоге АГ и дислипидемия (ДЛП) в тесной взаимосвязи с аутоиммунными воспалительными реакциями являются ведущими факторами прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и структурно-функционального поражения ССС у больных РА и ПсА [10, 11, 22, 25, 30].

В связи с этим изучение кардиоваскулярной коморбидности РА и ПсА является актуальной задачей.

Цель исследования — сравнительный анализ и оценка распространенности традиционных кардиоваскулярных ФР и состояния липидного спектра крови у больных РА и ПсА.

Материал и методы

В исследование включены 48 пациентов (41 женщина и 7 мужчин) с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. в возрасте от 28 до 66 лет (средний возраст — $48,4 \pm 3,4$ года) и 46 пациентов (25 женщин и 21 мужчина) с достоверным диагнозом ПсА по критериям CASPAR 2006 г. в возрасте от 32 до 59 лет (средний возраст — $52,6 \pm 4,2$ года), находившихся на стационарном лечении в ГМЦ №2 г. Душанбе в период с 2012 по 2019 г. Все пациенты обследованы согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России 2010 г.

Из 48 больных РА серопозитивными по IgM, ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были 38 (79,1%) и 43 (89,4%) соответственно. Подавляющее большинство пациентов с ПсА (табл. 1) были серонегативными по IgM РФ ($n=44$; 95,5%) и АЦЦП ($n=42$; 91,2%). I, II, III степень активности воспалительного процесса по индексу DAS28 было у 10,5; 24,9; 64,6% и у 8,7; 21,7; 69,6% пациентов с РА и ПсА соответственно.

Большинство пациентов как с РА (86,5%), так и с ПсА (89,1%) имели I и II функциональные классы. У 27 из 48 (56,2%) пациентов с РА и у 22 из 46 (47,8%) с ПсА отмечались внесуставные проявления заболеваний.

До включения в исследование больные не получали базисные противовоспалительные препараты. Большинство больных РА и ПсА регулярно принимали НПВП и ГК.

У всех обследованных пациентов с РА и ПсА оценивали наличие традиционных ФР ССО: курение, ДЛП, ожирение, наследственность по ССО, АГ; уровень систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и диастолического АД >90 мм рт. ст.

Стратификация суммарного КВР проводилась по традиционной шкале SCORE, а также по шале SCORE с использованием поправки (умноженной на 1,5), предложенной комитетом Европейской антиревматической лиги (EULAR), — риск SCORE/EULAR, 2010 г. [10, 11] — при наличии следующих прогностически неблагоприятных характеристик РА и ПсА: продолжительности заболевания >10 лет, наличии серопозитивности по РФ и АЦЦП, вне-

суставных проявлений заболевания, высокой активности воспалительного процесса (по индексу DAS28).

Подавляющее большинство пациентов с РА (n=32; 66,5%) и с ПсА (n=29; 62,9%) имели постоянную потребность в приеме ГК, нередко в больших кумулятивных дозах (27,2 и 23,9% соответственно).

Исследование клинических и биохимических показателей крови осуществляли унифицированным методом в биохимической лаборатории ГМЦ №2 г. Душанбе. При этом лабораторное исследование включало: клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ). С целью определения соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов рассчитывали индекс атерогенности (ИА):

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Контрольную группу составили 40 здоровых лиц (28 женщин и 12 мужчин), не имеющих ревматических заболеваний, средний возраст – 48 лет (34–66 лет).

Результаты были обработаны с помощью программы Statistica.10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнительный анализ частоты клинических критериев осуществлялся с использованием точного критерия Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей], качественные данные – в виде абсолютных частот. Для оценки значимости различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа распространенности традиционных факторов КВР и частоты КВР у пациентов с РА и ПсА в начале обследования представлены в табл. 2.

Большинство больных РА (n=37; 76,9%) и ПсА (n=31; 67,3%) имели по крайней мере один фактор КВР. Наиболее распространенными ФР были АГ (у 64,5 и 58,6% пациентов с РА и ПсА соответственно) и ДЛП (у 58,2 и 62,9% пациентов соответственно). Аналогичные результаты ранее получены в работах других исследователей [10, 11, 13, 16, 22, 33].

У больных РА и ПсА в сочетании с АГ систолическое АД в среднем составило $158,6 \pm 14,6$ мм рт. ст., диастолическое – $98,6 \pm 8,9$ мм рт. ст. Высокая частота АГ, отмечавшаяся у наших пациентов с РА и ПсА, подтверждает-

Таблица 1 Общая клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных РА и ПсА

Показатели	РА (n=48)	ПсА (n=46)
Пол, мужчины/женщины, %	14,7/85,3	45,6/54,4
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,4 [28; 66]	52,6 [32; 59]
Длительность РА, мес	>36	>36
ФК (I/II/III/IV), %	12,6/74,9/10,4/2,1	15,2/73,9/6,5/4,3
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,6 [32; 54]	40,2 [28; 48]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [14; 35]	28,4 [12; 32]
IgM РФ(+), n (%)	38 (79,1)	3 (6,5)
АЦЦП(+), n (%)	43 (89,4)	4 (8,7)
DAS28, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,2; 6,4]	5,2 [3,8; 6,0]
Активность (I/II/III), %	10,5/24,9/64,6	8,7/21,7/69,6
Внесуставные проявления, n (%)	27 (56,2)	22 (47,8)

ся данными других исследователей [11, 15, 18, 20] и позволяет предположить, что РА и ПсА являются независимыми ФР развития АГ. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что у большинства пациентов с РА и ПсА эпизоды повышения АД были впервые зафиксированы после дебюта РА и ПсА. Более того, другие авторы [10, 11, 15, 23] показали, что факторами, которые наиболее тесно ассоциировались с развитием АГ у больных РА и ПсА, являлись: возраст пациентов, серопозитивность по РФ/АЦЦП, длительный и неконтрольный прием ГК и НПВП, наличие внесуставных проявлений заболевания, а также высокая активность воспалительного процесса по индексу DAS28.

Среди обследованных пациентов с РА и ПсА, наряду с АГ, другим распространенным ФР развития ССО была ДЛП. Результаты анализа и оценки общепринятых параметров липидного профиля крови у пациентов с РА и ПсА сопоставлены с аналогичными параметрами контрольной группы и представлены в табл. 3. При анализе липидного спектра крови у пациентов с РА и ПсА нами и другими исследователями [11, 12, 29, 30, 32] установлено значимое увеличение концентрации ТГ, ИА и снижение уровня ХС ЛПВП.

Таблица 2 Сравнительная характеристика традиционных ФР и частоты ССО у больных РА и ПсА

Показатель	РА (n=48)	ПсА (n=46)	Контроль (n=40)
Возраст, годы, М±δ	51,3±4,3	49,6±3,8	53,6±4,8
АГ, n (%)	31 (64,5)*	27 (58,6)*	8 (20)
ДЛП, n (%)	28 (58,2)*	29 (62,9)*	9 (22,5)
ОХС >5,1 ммоль/л, n (%)	26 (54,1)	28 (60,8)	15 (37,5)
ТГ >1,8 ммоль/л, n (%)	11 (22,9)	12 (26,1)	2 (5)
ИМТ >25 кг/м², n (%)	18 (37,4)	22 (47,7)	25 (62,5)
Курение, n (%)	5 (10,4)	4 (8,7)	11 (27,5)
Наследственность по КВР, n (%)	9 (18,7)	11 (23,8)	12 (30,0)
Сахарный диабет, n (%)	6 (12,5)	7 (15,2)	2 (5)
SCORE >5%, n (%)	12 (24,9)*	15 (32,6)*	1 (2,5)
КВР, n (%):			
стенокардия	16 (33,3)*	10 (21,7)*	1 (2,5)
ИМ	2 (4,2)	1 (2,17)	1 (2,5)
инсульт	2 (4,2)*	1 (2,17)	0
очаговый кардиосклероз	4 (8,3)*	2 (4,3)*	0
любые из вышеперечисленных	24 (49,9)*	14 (30,4)*	2 (5)

Примечание. * – $p < 0,05$. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3 Параметры липидного спектра крови у пациентов с РА и ПсА по сравнению с группой контроля, М±δ

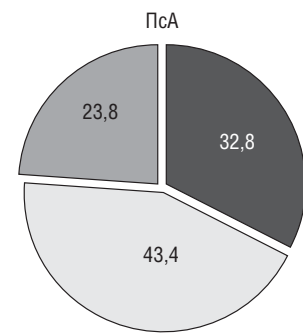
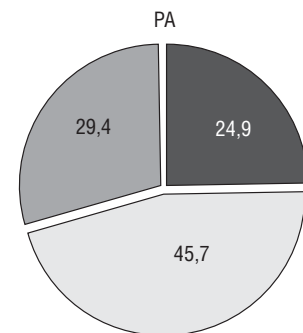
Показатели	РА (n=48)	ПсА (n=46)	Группа контроля (n=40)
ОХС, ммоль/л	5,8±1,2	6,3±1,3	4,52±0,2
ТГ, ммоль/л	1,58±0,04*	1,62±0,06*	0,48±0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,02	3,8±0,04	2,1±0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,02*	0,92±0,03*	1,51±0,04
Индекс атерогенности	4,5±0,04	5,8±0,05*	3,1±0,02

Примечание. * – p<0,05.

Таблица 4 Атеросклеротическое поражение сонных артерий и клинические признаки ССО в зависимости от количества традиционных ФР у пациентов с РА и ПсА

Показатели	РА (n=48)		ПсА (n=46)	
	I группа (1 ФР; n=17)	II группа (≥2 ФР; n=31)	I группа (1 ФР; n=19)	II группа (≥2 ФР; n=27)
Возраст, годы, М±δ	46,1±3,2	56,5±4,4*	45,2±3,5*	54,0±4,3
Длительность РА и ПсА, мес	>36	>36	>36	>36
Атеросклеротические бляшки, n (%)	3 (17,6)	12 (38,6)*	4 (21,04)	10 (37,9)*
Увеличение толщины КИМ + атеросклеротические бляшки, n (%)	5 (29,4)	26 (83,7)*	5 (26,3)	21 (77,7)*
Стенокардия, n (%)	3 (17,6)	8 (22,8)*	2 (10,5)	8 (29,6)*
ИМ, n (%)	0	2 (5,6)*	0	1 (3,7)
Инсульт, n (%)	0	3 (8,4)*	0	1 (3,7)

Примечание. * – p<0,05.



■ Высокий риск
□ Низкий риск
■ Средний риск

Сравнение суммарного КВР у пациентов с РА и ПсА по шкале SCORE

У пациентов с активными формами РА и ПсА выявлены взаимосвязи между индексом DAS28 и уровнем ОХС ($r=0,32$; $p<0,05$) и между уровнем СРБ и ХС ЛПНП ($r=0,36$; $p<0,05$), что согласуется с данными других исследований [11, 14, 17, 29], а также взаимосвязи параметров липидного спектра крови с длительностью приема и кумулятивной дозой ГК, которые подтверждают положение о том, что системное воспаление и фармакотерапия РА и ПсА играют важную роль в формировании атерогенного профиля липидного спектра крови [10, 21, 22, 27, 30, 33].

У обследованных пациентов отягощенный наследственный анамнез по ранним КВП и ожирению, а также курение выявлялись редко. Их частота не отличалась от соответствующих показателей контрольной группы (см. табл. 2). В группе контроля традиционные ФР развития ССО наблюдались в 38% случаев ($p<0,001$).

С целью определения значимости традиционных ФР в развитии ССО проанализировано их количество у каждого пациента с РА и ПсА (табл. 4).

Два и более традиционных ФР развития ССО наблюдались у подавляющего большинства пациентов с РА и ПсА (64,5 и 58,4% соответственно). В зависимости от количества традиционных ФР пациенты с РА и ПсА распределены на две группы: I группа – больные с одним ФР, II группа – пациенты с двумя и более традиционными ФР развития ССО (см. табл. 4). Во II группе увеличение толщины КИМ, атеросклеротические бляшки и клинически манифестная КВП встречались значимо чаще, чем в I группе, что находило свое подтверждение в других работах [10, 11, 22, 23, 30].

Пациентам с РА и ПсА проведена оценка суммарного риска развития фатальных кардиоваскулярных событий по шкале SCORE (см. рисунок). Низкий риск (<1%) таких

осложнений в ближайшие 10 лет отмечался соответственно в 45,7 и 43,4% случаев. У 29,4% пациентов с РА и у 23,8% с ПсА наблюдался высокий риск (>5%). Все остальные пациенты (соответственно 24,9 и 32,8%) имели средний риск (2–4%; см. рисунок).

При пересчете уровня суммарного КВР по шкале SCORE/EULAR, с учетом поправки на наличие так называемых РА-обусловленных факторов КВР, процент больных с высоким риском развития ССО нарастал при РА с 27,5 до 37,8, при ПсА – с 23,1 до 34,7. Эти данные указывают на необходимость реклассификации КВР у больных РА и ПсА с учетом так называемых «болезнь-обусловленных» кардиоваскулярных ФР, о которой ранее сообщали другие исследователи [10, 11, 27, 28, 34].

Обобщая результаты настоящего исследования, можно констатировать, что в основе развития КВП у больных РА и ПсА лежат кумулятивный эффект и сложное взаимодействие хронического системного аутоиммунного воспаления, традиционных кардиоваскулярных ФР, а также длительного и бесконтрольного приема НПВП и ГК, что предполагает многофакторный характер КВП при РА и ПсА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-71. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271 (In Russ.)].
- Бадюкин ВВ, редактор. Клиника и диагностика псориазического артрита. Москва: Литтерра; 2012. 587 с. [Badokin VV, editor. *Klinika i diagnostika psoriachekogo artrita* [Clinic and diagnosis of psoriatic arthritis]. Moscow: Litterra; 2012. 587 p. (In Russ.)].
- Юсупова ЛА, Филатова МА. Современное состояние проблемы псориазического артрита. *Практическая медицина*. 2013;4(73):24-8. [Yusupova LA, Filatova MA. The current state of the psoriatic arthritis problem. *Prakticheskaya Meditsina*. 2013;4(73):24-8 (In Russ.)].
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
- Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):44-9. [Borisov MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Analysis of effectiveness and safety of abatacept application in rheumatoid arthritis: results of 12-month observation. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(5):44-9 (In Russ.)].
- Махмудов ХР, Саидов ЁУ. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита. *Вестник Авиценны*. 2015;4(65):126-32. [Mahmudov HR, Saidov YoU. «Treat to target» strategy in rheumatoid arthritis therapy. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2015;4(65):126-32 (In Russ.)].
- Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориазическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования «РЕМАРКА». *Терапевтический архив*. 2018;5(5):22-9. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;5(5):22-9 (In Russ.)].
- Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориазическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):376-80. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-80. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2016;5(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;5(5):4-12 (In Russ.)].
- Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом. *Терапевтический архив*. 2015;5(5):26-31. [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis against the background of long-term methotrexate therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;5(5):26-31 (In Russ.)].
- Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Africa*. 2018;29(3):17-21. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лебединская ОА и др. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориазическом артрите – результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения. *Практическая медицина*. 2015;3(88):123-9. [Gajdukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis are the results of a one-center four-year observation. *Prakticheskaya Medicina*. 2015;3(88):123-9 (In Russ.)].
- Баткаева ИВ, Баткаев ЭА, Гитинова ММ и др. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза. *Вестник РУДН*. 2018;1(22):92-101. [Batkaeva IV, Batkaev EA, Gitinova MM, et al. Features of cardiovascular diseases in patients with severe and medium-severe forms of psoriasis. *Vestnik RUDN*. 2018;1(22):92-101 (In Russ.)].
- Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Современная ревматология*. 2018;12(2):64-72. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64-72. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72 (In Russ.)].
- Князева ЛА., Саидов Ё.У., Князева Л.И. и др. Оценка эффективности влияния подкожной формы метотрексата на уровень провоспалительной цитокинемии и морфо-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. *Вестник Авиценны*. 2017;19(1):78-84. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-78-84. [Knyazeva LA, Saidov YoU, Knyazeva LI, et al. Evaluation of effectiveness of influence of the subcutaneous form of Methotrexatum to the level of pro-inflammatory cytokinemia and the morphofunctional state of vascular wall in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2017;19(1):78-84. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-78-84 (In Russ.)].
- Коротаева ТВ, Новикова АС, Логинова ЕЮ. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазическим артритом. *Терапевтический архив*. 2016;5(5):102-6. [Korotaeva TV, Novikova AS, Loginova EYu. Risk of cardiovascular disease in psoriatic arthritis patients. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;5(5):102-6 (In Russ.)].
- Янышева АВ, Бадюкин ВВ. Псориазический артрит и риск развития кардиоваскулярной патологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;6(6):8-12. [Janyшева AV, Badokin VV. Psoriatic arthritis and risk of developing cardiovascular pathology. *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal*. 2008;6(6):8-12 (In Russ.)].
- Корсакова ЮЛ. Псориаз и псориазический артрит: актуальные вопросы. *Современная ревматология*. 2012;3(3):28-32. doi: 10.14412/1996-7012-2012-742 [Korsakova YuL. Psoriasis and psoriatic arthritis: Topical issues. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(3):28-32. doi: 10.14412/1996-7012-2012-742 (In Russ.)].

20. Князева ЛА, Дамьянов Н, Князева ЛИ и др. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):286-92. doi: 10.14412/1995-4484-2018-286-292 [Knyazeva LA, Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):286-92. doi: 10.14412/1995-4484-2018-286-292 (In Russ.)].
21. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum*. 2015;67(6):1449-55. doi: 10.1002/art.39098
22. Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Коротаева ТВ и др. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):184-8. doi: 10.14412/1995-4484-2018-184-188 [Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, et al. The prevalence of traditional cardiovascular risk factors, subclinical carotid atherosclerosis, coronary artery calcification in patients with early psoriatic arthritis (a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):184-8. doi: 10.14412/1995-4484-2018-184-188 (In Russ.)].
23. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):493-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-493-499 [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: Data of retrospective analysis of a hospital cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):493-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-493-499 (In Russ.)].
24. Аршинов АВ, Левшин НЮ, Маслова ИГ. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):304-10. doi: 10.14412/1995-4484-2017-304-310 [Arshinov AV, Levshin NYu, Maslova IG. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: Mechanisms for the accelerated development of atherosclerosis, diagnosis, correction capabilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):304-10. doi: 10.14412/1995-4484-2017-304-310 (In Russ.)].
25. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: prospects for anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;(5):4-12 (In Russ.)].
26. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):934-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew506
27. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Солоденкова КС, Осадчук МА. Кардиоваскулярный риск и воспалительные поражения суставов. *Вестник ВолгГМУ*. 2017;1(61):3-9. [Babaeva AR., Kalinina EV, Solodenkova KS, Osadchuk MA. Cardiovascular risk and inflammatory joint lesions. *Vestnik VolgGМУ*. 2017;1(61):3-9 (In Russ.)].
28. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):486-93. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493 [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):486-93. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493 (In Russ.)].
29. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):311-20. doi: 10.14412/1995-4484-2017-311-320 [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS. Proatherogenic lipid and lipoprotein metabolic disturbances in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):311-20. doi: 10.14412/1995-4484-2017-311-320 (In Russ.)].
30. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):164-70. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-70. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170 (In Russ.)].
31. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):122-8. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-8. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128 (In Russ.)].
32. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(5):4-10. doi: 10.14412/1995-4484-2007-14 [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. Role of blood cholesterol transport system disturbances in atherosclerosis development in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):4-10. doi: 10.14412/1995-4484-2007-14 (In Russ.)].
33. Насонов ЕЛ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465-73. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473 [Nasonov EL. Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis – contributions and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473 (In Russ.)].
34. Саидов ЁУ. Анализ клинико-электрокардиографических изменений у больных ревматоидным артритом. *Вестник Авиценны*. 2007;(1):44-8. [Saidov YoU. Analysis of clinical and electrocardiographic changes in rheumatoid arthritis patients. *Vestnik Avicenna Bulletin*. 2007;(1):44-8 (In Russ.)].

Саидов Ё.У. <https://orcid.org/0000-0003-1432-9803>

Одилзода И.Ё. <https://orcid.org/0000-0002-6609-4797>

Хасанзода С.М. <https://orcid.org/0000-0003-2195-2994>

Охонова О.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2740-0226>

Махмудов Х.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3583-9442>

Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Глухова С.И., Степаненко Н.Ю.

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

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

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Contact: Maria Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 16.12.2019

Цель исследования — проанализировать особенности клинической картины и иммунологических нарушений при ювенильном дебюте системной красной волчанки (СКВ) с нейролюпусом (НЛ) и сопоставить полученные результаты с данными литературы.

Материал и методы. В наблюдательное ретроспективное исследование включено 218 пациентов (190 девочек и 28 мальчиков) с ювенильным дебютом СКВ, которые проходили стационарное лечение в детском отделении ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в период с 1992 по 2017 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, результаты психологического, неврологического и, при наличии показаний, психиатрического обследования. Проводилось сравнительное исследование клинических и иммунологических особенностей дебюта СКВ в группе пациентов с НЛ и без него с последующим сопоставлением полученных результатов с данными литературы.

Результаты и обсуждение. Было выявлено 45 пациентов (20,6%) с нейропсихическими нарушениями в рамках СКВ, из них 9 мальчиков (20%). Средний возраст дебюта в группе с НЛ составил $13,0 \pm 2,8$ года, медиана длительности заболевания на момент верификации диагноза — 5,0 [3,0; 11,0] мес. На момент верификации диагноза 60% пациентов были в возрасте от 10 до 15 лет. НЛ достоверно чаще выявлялся при остром развитии СКВ у 46,7% пациентов ($p=0,003$). Из клинических проявлений при поражении нервной системы достоверно чаще диагностировались серозиты ($p=0,003$) и патология почек ($p=0,003$), несколько чаще фиксировались хронические изменения кожи ($p=0,076$), тогда как артрит выявлялся достоверно реже ($p=0,028$). Из гематологических нарушений относительно чаще отмечалась лейко- и лимфопения ($p=0,087$) и тромбоцитопения ($p=0,077$). Из иммунологических нарушений пациенты с поражением нервной системы чаще имели антитела к рибонуклеопротеину ($p=0,073$) при отсутствии каких-либо различий по другим иммунологическим показателям. В целом группа с НЛ характеризовалась большей полиорганностью поражения, чем остальные пациенты (число клинических проявлений — в среднем 5,6 и 3,7 соответственно; $p<0,0001$) при сопоставимости групп по иммунологическим нарушениям ($p=0,49$).

У всех пациентов манифестации НЛ предшествовало снижение школьной адаптации и нарушения в эмоциональной сфере. В структуре нейропсихических проявлений преобладало поражение центральной нервной системы (89%). Более одного проявления НЛ имели 15 (33,3%) пациентов. Среди нейропсихических нарушений выявлены: головные боли (28,9%), когнитивные нарушения (28,9%), цереброваскулярная болезнь (35,5%), дистальная чувствительная полиневропатия (20%), эписиндром (15,5%), тревожные расстройства (11,1%), психозы (8,9%), миелопатия (6,7%), хорея (4,4%). При НЛ активность по шкале SLEDAI была достоверно выше ($22,0 \pm 9,5$) по сравнению с группой без НЛ ($12,9 \pm 6,5$; $p<0,0001$).

Заключение. При остром дебюте, полиорганности поражения, наличии психологических проблем в виде эмоциональной лабильности, конфликтности, школьной дезадаптации перед манифестацией заболевания необходимо обязательное комплексное обследование для исключения НЛ. Выявление поражения нервной системы требует неотложной интенсификации терапии для улучшения прогноза.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным дебютом; нейролюпус у детей; детский и подростковый возраст.

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):171–177.

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE STUDY

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Glukhova S.I., Stepanenko N.Yu.

Objective: to analyze clinical features and immunological abnormalities in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (SLE) with neurolepus and to compare findings with the data available in the literature

Subjects and methods. The observational retrospective study included 218 patients (190 girls and 28 boys) with juvenile-onset SLE who were treated at the Pediatric Department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period from 1992 to 2017. The investigators assessed demographic parameters, the data of clinical and laboratory-instrumental examinations, and the results of psychological, neurological and, if indicated, psychiatric examinations. The clinical and immunological features of SLE onset were comparatively analyzed in the groups of patients with and without neurolepus, followed by a comparison of the findings with the data available in the literature.

Results and discussion. Forty-five (20.6%) patients with SLE and neuropsychiatric disorders were identified, of them there were 9 (20%) boys. In the neurolepus group, the mean age at onset was 13.0 ± 2.8 years; the median disease duration at diagnosis verification was 5.0 [3.0; 11.0] months. 60% of patients were aged 10 to 15 years at diagnosis verification. Neurolepus was significantly more often detected in 46.7% of patients with acute SLE ($p=0.003$). Among the clinical manifestations of a nervous system lesion, serositis ($p=0.003$) and kidney disease ($p=0.003$) were diagnosed significantly more often; chronic skin changes ($p=0.076$) were recorded slightly more frequently, whereas arthritis ($p=0.028$) was detected significantly less frequently. Of the hematological disorders, leuko- and lymphopenia

($p=0.087$) and thrombocytopenia ($p=0.077$) were noted relatively more commonly. Of the immunological disorders, patients with nervous system lesion more frequently had anti-ribonucleoprotein antibodies ($p=0.073$) without any differences in other immunological parameters. In general, the neurolupus group showed a greater extent of multiple organ dysfunction than the other patients (the number of clinical manifestations averaged 5.6 and 3.7, respectively; $p<0.0001$).

In all the patients, the manifestation of neurolupus was preceded by school maladaptation and emotional disturbances. There was a preponderance of central nervous system lesion (89%) in the pattern of neuropsychiatric manifestations. Fifteen (33.3%) patients had more than one manifestation of neurolupus. Among the neuropsychiatric disorders, there were headaches (28.9%), cognitive impairment (28.9%), cerebrovascular disease (35.5%), distal sensory polyneuropathy (20%), epilepsy syndrome (15.5%), anxiety disorders (11.1%), psychoses (8.9%), myelopathy (6.7%), and chorea (4.4%). In the neurolupus group, the SLEDAI scores were significantly higher (22.0 ± 9.5) than in the non-neurolupus group (12.9 ± 6.5 ; $p<0.0001$).

Conclusion. When the patient has an acute onset, multiple organ dysfunction, psychological problems as emotional lability, proneness to conflict, and school maladaptation, he/she must undergo comprehensive examination to exclude neurolupus before the disease manifests. Identification of nervous system lesion requires urgent intensification of therapy to improve prognosis.

Keywords: juvenile-onset systemic lupus erythematosus; neurolupus in children; childhood and adolescence.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):171-177 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-171-177

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется широким диапазоном клинических проявлений, иммунологических нарушений, непредсказуемым течением и прогнозом [1–4]. В патогенезе СКВ участвуют экологические, гормональные, иммунологические и генетические факторы, хотя этиология заболевания до сих пор неизвестна [5, 6]. СКВ с ювенильным дебютом составляет 15–20% всех случаев СКВ [2]. Средний возраст при ювенильном дебюте, по данным литературы, составляет 10–12 лет, в редких случаях заболевание может начаться у детей младше 5 лет [2–4]. Возраст дебюта СКВ может влиять на особенности течения заболевания с точки зрения клинической картины, тяжести поражения органов и иммунологических маркеров [7, 8]. Расчетная заболеваемость СКВ у детей и подростков варьирует от 10 до 20 на 100 тыс. детей в зависимости от этнического фактора [4, 9]. Клинические проявления заболевания характеризуются большим разнообразием, чем у взрослых [2, 4], что нередко затрудняет диагностику. Согласно данным ранее проведенных исследований, СКВ с ювенильным дебютом протекает более агрессивно, в том числе за счет нейropsychических нарушений [2, 10, 11]. Поражение нервной системы (НС) при СКВ включает неврологические синдромы с вовлечением центральной НС (ЦНС), периферической НС, вегетативной НС и психические расстройства [12], которые в целом трактуются в рамках нейролупуса (НЛ) при отсутствии вторичных причин [13–15]. НЛ может предшествовать возникновению других клинических проявлений СКВ [16] или развиваться в любое последующее время, в основном в течение первого года с момента постановки диагноза [5, 17]. Частота нервно-психической симптоматики у детей с диагнозом СКВ составляет от 22 до 95% от всех случаев заболевания [13, 18]. Поражения НС, по-видимому, являются более тяжелыми и клинически значимыми у детей по сравнению со взрослыми и сопровождаются более высокими показателями заболеваемости и смертности [13, 14, 16–21]. На сегодняшний день для диагностики СКВ в детском возрасте группой международных экспертов в рамках проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) рекомендованы классификационные критерии SLICC 2012 г. [22, 23], которые, помимо прочего, включают более широкий спектр нейropsychических нарушений, что также свидетельствует об актуальности проблемы ранней диагностики НЛ. Раннее распознавание симптомов име-

ет решающее значение в профилактике стойких повреждений за счет поражения НС и в улучшении качества жизни пациентов. Однако существует ограниченное количество данных, посвященных характеристикам поражения НС при ювенильном дебюте СКВ, что отмечают в том числе и авторы международных рекомендаций по диагностике и лечению СКВ с ювенильным дебютом [23].

В лаборатории ревматических заболеваний детского возраста создана база данных пациентов, проходивших стационарное обследование в детском отделении с диагнозом СКВ начиная с 1992 г. На основе имеющегося материала мы выделили группу пациентов с различными нейropsychическими нарушениями в дебюте СКВ и сопоставили демографические данные, клиническую картину и данные иммунологического обследования у этой группы больных и у пациентов, не имевших проявлений НЛ. Ревизия диагноза СКВ у пациентов, вошедших в анализ, проводилась в соответствии с современными классификационными критериями SLICC 2012 г., диагноз считался достоверным при наличии не менее 4 критериев, из которых обязательным было присутствие как минимум одного клинического и одного иммунологического критерия [22, 23].

Цель исследования – проанализировать особенности клинической картины и иммунологических нарушений при СКВ с НЛ в дебюте и сопоставить полученные результаты с данными литературы.

Материал и методы

В исследование включено 218 пациентов с ювенильным дебютом СКВ, которые проходили стационарное лечение в детском отделении в период с 1992 по 2017 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, результаты психологического, неврологического и, при наличии показаний, психиатрического обследования. Всем пациентам выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, скрининговое иммунологическое обследование, общий анализ мочи, исследование функции почек, электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование внутренних органов и, при наличии показаний, суставов, рентгенографию органов грудной клетки, при наличии показаний – магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга согласно рекомендациям

по верификации диагноза СКВ. Иммунологическая диагностика включала определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата до 2009 г. срезов печени крыс, начиная с 2009 г. — культуры клеток человека Hep-2; антител к ДНК, антител к Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, рибонуклеопротеину (РНП) методом иммуноферментного анализа; С3- и С4-компонентов комплекса иммунонефелометрическим методом, антифосфолипидных антител твердофазным иммуноферментным методом. Квалификация нейropsychических нарушений осуществлялась в соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1999 г. [24]. Для выявления когнитивных нарушений оценивались зафиксированные изменения памяти, внимания, мышления, речи, восприятия. Для обследования клиническим психологом были доступны 26 пациентов с НЛ; применялись следующие методики: клиническая беседа; диагностика памяти (заучивание 10 слов, пиктограмма), внимания (таблицы Шульце), мышления (установление последовательности событий, четвертый лишний, простые аналогии, толкование пословиц и метафор), эмоциональной и коммуникативной сферы: 8-цветовой тест Люшера; тест Спилбергера—Ханина; CMAS (адаптация А. Прихожан); рисунок «несуществующее животное». Оценка активности СКВ проводилась по шкале SLEDAI [25]. Исследование выполнялось в рамках фундаментальной научно-исследовательской темы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Для оценки количественных переменных использована описательная статистика: медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Мы использовали U-тест по методу Манна—Уитни для сравнения количественных переменных в двух группах, критерий χ^2 для сравнения качественных параметров и точный критерий Фишера, если число наблюдений в одной из подгрупп было менее 5. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе (218 человек, из которых 14,7% составили мальчики, соотношение мальчиков и девочек 1:6,8) было выявлено 45 (20,6%) пациентов с нейropsychическими нарушениями в дебюте СКВ (1-я группа). Среди них было 9 (20%) мальчиков, соотношение мальчиков и девочек 1:4. В группе пациентов без НЛ (2-я группа) соотношение мальчиков и девочек составило 1:8. Демографические данные по группам представлены в табл. 1. На момент верификации диагноза в 1-й группе 60,0% пациентов были в возрасте от 10 до 15 лет, 26,6% — старше 15 лет, 13,3% — младше 10 лет, во 2-й группе — 47,4; 32,9 и 19,6% соответ-

ственно ($p=0,31$). Следует отметить, что в целом дебют СКВ также чаще фиксировался в интервале от 10 до 15 лет (50% пациентов). НЛ достоверно чаще выявлялся при остром развитии СКВ, чем при других ее вариантах: у 46,7 и 24,9% пациентов ($p=0,003$), тогда как во 2-й группе преобладали подострое и первично хроническое по дебюту течение (39,0 и 36,0% соответственно).

Нами была сопоставлена частота клинических и гематологических нарушений в обеих группах в соответствии с клиническими критериями СКВ SLICC 2012 г. (табл. 2).

Из клинических проявлений в 1-й группе чаще фиксировались серозиты, в основном перикардит, а также поражение почек, тогда как артрит выявлялся достоверно реже. Несколько чаще при НЛ отмечалось хроническое поражение кожи, главным образом за счет капилляритов и поражения слизистых оболочек (хейлит, энантема), но эти различия статистически не значимы. В 1-й группе также выявлена тенденция к большей частоте лейкопении и тромбоцитопении.

На основе полученных данных были сопоставлены иммунологические нарушения в обеих группах (табл. 3).

Из иммунологических нарушений пациенты с НЛ относительно чаще имели антитела к РНП ($p=0,073$), в нашей выборке у них не выявлены анти-La-антитела при отсутствии каких-либо статистически значимых различий по другим иммунологическим показателям.

В целом группа с НЛ характеризовалась большей полиорганностью поражения, чем остальные пациенты (число клинических проявлений в среднем 5,6 и 3,7 соответственно; $p < 0,001$), при сопоставимости групп по иммунологическим нарушениям.

При анализе особенностей дебюта СКВ в 1-й группе по данным имеющейся медицинской документации

Таблица 1 Сравнительная характеристика демографических данных в группах с НЛ (1-я группа) и без НЛ (2-я группа)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Пол, мальчики:девочки	1:4	1:8	0,11
Возраст дебюта, годы, M±δ	13,0±2,8	12,8±3,5	0,68
Длительность заболевания на момент верификации диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 11,0]	6,0 [2,0; 15,0]	0,67

Таблица 2 Сравнительная характеристика частоты выявления клиничко-гематологических нарушений в группах с НЛ (1-я группа) и без НЛ (2-я группа), %

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Острое поражение кожи	64,4	64,7	0,97
Хроническая кожная волчанка	53,3	38,7	0,07
Язвенное поражение слизистых оболочек	24,4	16,2	0,19
Нерубцовая алопеция	31,1	20,8	0,14
Артрит	60,0	76,3	0,028*
Серозит	48,9	26,0	0,003*
Поражение почек	73,3	49,7	0,004*
Гемолитическая анемия	15,6	14,4	0,85
Лейкопения	64,4	50,3	0,08
Тромбоцитопения	33,3	20,8	0,07

Примечание. * — различие статистически значимо (здесь и далее).

и опроса пациентов было установлено, что манифестации НЛ во всех случаях предшествовали снижение школьной адаптации с повышенной конфликтностью, нарушения в эмоциональной сфере в основном со склонностью к сниженному фону настроения, его перепадам, расстройства сна со сложностью засыпания. В структуре нейropsychических проявлений преобладало поражение ЦНС (89%); 15 (33,3%) пациентов имели более одного проявления НЛ одновременно. Среди нейropsychических нарушений выявлены: цереброваскулярная болезнь (35,5%), головная боль (28,9%), когнитивные нарушения (28,9%), дистальная чувствительная полиневропатия (20%), эписиндром (15,5%), тревожные расстройства (11,1%), психозы (8,9%), миелопатия (6,7%), хорей (4,4%).

При НЛ активность по шкале SLEDAI была достоверно выше ($22,0 \pm 9,5$) по сравнению с остальными пациентами, у которых этот показатель в среднем составил $12,9 \pm 6,5$ ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Нейropsychические нарушения в рамках СКВ оказывают существенное влияние на ее течение и прогноз, особенно если возникают в дебюте заболевания. По различным оценкам, распространенность НЛ у взрослых варьирует от 14 до 80%, составляя в дебюте 28–40% [26]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 66% взрослых пациентов с достоверным диагнозом СКВ имели психические нарушения [27].

Данные о частоте развития НЛ у детей существенно различаются, что может быть обусловлено особенностями дизайна исследований. В работе М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] среди пациентов с НЛ при ювенильном дебюте СКВ у 43,9% были симптомы поражения НС на момент постановки диагноза, у 24,4% — в течение первого года после верификации диагноза и у 31,7% — более чем через 1 год после верификации диагноза, медиана длительности наблюдения составила 6 лет. Следует отметить, что в целом большинство авторов анализируют развитие поражения НС за достаточно продолжительный период заболевания, без четкого указания на частоту подобной симптоматики

именно в дебюте. Однако, на наш взгляд, при длительном течении СКВ поражение НС часто носит комбинированный характер, включая как иммуноопосредованные нарушения, так и «вторичный» НЛ, обусловленный необратимыми изменениями НС в исходе перенесенного процесса, лечением, инфекциями, метаболическими нарушениями или другими системными проявлениями, не связанными с СКВ. Так, например, согласно данным литературы, до 60% нейropsychических нарушений, выявленных у взрослых пациентов с СКВ, обусловлено подобными изменениями [27, 29, 30]. Повышенную частоту выявления поражения НС у детей и подростков в течение первого года после верификации диагноза, обнаруженную в исследовании S.M. Benseler и E.D. Silverman [17], таким образом, также можно отчасти объяснить большим объемом индукционной терапии, а не только активностью основного заболевания.

Частота манифестации НЛ в дебюте СКВ в нашем исследовании составила 20,6%, что в целом несколько выше, чем в работах Н.Н. Yu и соавт. [29] (7,6%), B. Bader-Meunier и соавт. [30] (17%). S. Singh и соавт. [16] выявляли НЛ в дебюте чаще — в 28,3% случаев.

Медиана возраста дебюта среди наших пациентов с НЛ оказалась сопоставимой с результатами B. Bader-Meunier и соавт. [30]. При этом 86,6% пациентов в исследуемой группе были старше 10 лет, что совпадает с данными М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] (80,1%), тогда как в исследовании B. Bader-Meunier и соавт. [30] частота развития НЛ была сопоставима независимо от возраста при статистически незначимом преобладании детей старше 12 лет, а S.R.M. Lopes и соавт. [31] поражение НС чаще выявляли при дебюте до 6 лет. В группе с НЛ было больше мальчиков, чем среди остальных больных (20,0 и 11,0% соответственно), и хотя разница оказалась статистически не значимой, но обнаруженная тенденция совпадает с результатами S. Singh и соавт. [16], которые показали, что у мальчиков более вероятно развитие нейropsychического расстройства по сравнению с девочками. М.-А. Khajezadeh и соавт. [28], напротив, не выявили никакой связи между полом и развитием НЛ. Это различие может быть связано с особенностями этнического состава и генетического фона в разных группах пациентов.

Согласно данным литературы, на сегодняшний день не выявлена четкая связь между какими-либо гематологическими, иммунологическими нарушениями и развитием НЛ [19, 26, 28]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, на распространенность психических проявлений у взрослых пациентов не влияют пол, возраст, длительность и активность СКВ, доза глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов, но существенное влияние оказывает сопутствующая патология, такая как атеросклероз, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, а также антифосфолипидный синдром и синдром Шёгрена [27]. В нашем исследовании при анализе

Таблица 3 Сравнительная характеристика частоты выявления иммунологических нарушений в группах с НЛ (1-я группа) и без НЛ (2-я группа), %

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
АНФ Нер-2	89,0 ^a	92,0 ^a	0,55
Антитела к ДНК	80,0	74,0	0,39
Антитела к Sm	15,6	15,5	0,99
Антифосфолипидные антитела	11,1	10,4	0,89
Гипокомплементемия	31,1	28,6	0,74
Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	15,6	10,4	0,33
Антитела к РНП	9,1	2,9	0,073
Анти-Ro-антитела	9,1	6,5	0,55
Анти-La-антитела	0	6,5	0,02*

Примечание. *Обращаем внимание читателей, что данные значения обусловлены более низкой выявляемостью АНФ до 2009 г. (суммарно у 78,76% пациентов в нашем исследовании), а с внедрением в лабораторную практику метода непрямой реакции иммунофлюоресценции на культуре клеток Нер-2 выявляемость АНФ составила 100%.

данных на момент дебюта СКВ мы получили статистически значимую прямую связь НЛ с частотой поражения почек и серозитами при обратной зависимости по отношению к частоте суставного синдрома. Следует отметить, что эти пациенты не имели значимой коморбидной патологии. В публикации М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] описана значимая ассоциация с желудочно-кишечными нарушениями, которые, напротив, крайне редко выявлялись среди наших пациентов (суммарно менее 1,0%).

У 80% наших пациентов с НЛ имелось более чем двукратное повышение уровня антител к ДНК, у 1/3 пациентов — гипокомплементемия, что сопоставимо с данными других исследований [26, 28, 29], при этом сравнение результатов иммунологического обследования между группами не выявило значимых различий в зависимости от наличия/отсутствия поражения НС. Y.C. Zuniga Zambrano и соавт. [32], напротив, выявили значимо более высокий уровень С3- и С4-компонентов комплемента при НЛ у детей по сравнению с контролем. М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] повышение уровня антител к ДНК и тромбоцитопению значимо чаще наблюдали при наличии НЛ. Ряд исследователей отмечают повышенную выявляемость антифосфолипидных антител при НЛ с ювенильным дебютом [14, 16, 32]. L. Harel и соавт. [19], отмечавшие высокую частоту НЛ в дебюте заболевания у детей, обнаружили антифосфолипидные антитела у 70% детей (по сравнению примерно с 25–30% взрослых пациентов с СКВ), связь этих антител с НЛ не была доказана, за исключением случаев цереброваскулярной болезни; среди наших пациентов частота выявления антифосфолипидных антител была низкой.

Диагностика нервно-психических расстройств у больных СКВ является сложной задачей, так как они могут первоначально протекать без ярких клинических проявлений. Эмоциональная лабильность, которую можно трактовать в рамках СКВ, со снижением школьной адаптации и склонностью к конфликтам была выявлена в той или иной степени у всех наших пациентов с НЛ в качестве «предвестника» начала заболевания. С учетом ретроспективной оценки дебюта заболевания и отсутствия на тот момент объективных данных обследования пациента психологом либо психиатром, по итогам нашего исследования мы можем только констатировать факт наличия подобной симптоматики, однако точно квалифицировать указанные изменения в рамках расстройства настроения не представляется возможным. Ряд авторов, как было указано выше, отмечают высокую частоту расстройств настроения [18, 33], в том числе, по данным Y.C. Zuniga Zambrano и соавт. [32], частота депрессии составила 36%. Подобные нарушения нередко объясняются сложностями подросткового созревания и упускаются из виду практикующими врачами, что, безусловно, может накладывать свой отпечаток на трактовку диагноза и активности заболевания, тем самым негативно влияя на выбор адекватной своевременной терапии и прогноз заболевания в целом.

Среди наших пациентов с НЛ превалировало поражение ЦНС (89%); эти показатели соответствуют данным, полученным в исследовании J.G. Hanly и соавт. [34], которые выявили различные поражения ЦНС в 93% случаев, а также в работе Г.М. Койлубаевой и соавт. (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) [35], отмечавших поражение ЦНС у 79,35% пациентов.

Самыми распространенными синдромами в рамках НЛ, выявленными другими авторами, были головная боль, когнитивные нарушения, расстройства настроения и судороги [7, 10, 16–18, 20, 21]. Наиболее частыми нервно-психическими изменениями, которые наблюдались у наших пациентов, были проявления цереброваскулярной болезни, головная боль и когнитивные нарушения, тогда как судорожный синдром встречался значительно реже, чем это отмечают другие исследователи. Частота психозов оказалась сопоставимой с данными других авторов [12, 16, 17, 28], но существенно отличалась от соответствующего показателя у взрослых пациентов Г.М. Койлубаевой и соавт. (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) [35], которые выявляли психозы в 45% случаев.

Распространенность цереброваскулярной болезни в настоящем исследовании (35,5%) была выше, чем в других, где она составила от 6 до 12% [13, 16, 18, 28]. Относительно частым проявлением НЛ у наших пациентов была дистальная чувствительная полиневропатия, зафиксированная в 20% случаев. Аналогичные результаты получены S.B. Turkel и соавт. [33], несколько реже (в 15% случаев) ее наблюдали W.L. Sibbitt и соавт. [18], тогда как в большинстве работ ее частота у детей и подростков была еще ниже (0,7–5,6%) [16, 17, 28].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений в силу его ретроспективного характера. Во-первых, подобный дизайн не позволяет корректно оценить частоту проявлений, которые могли бы иметь место, поскольку симптомы поражения НС фиксировались по данным имеющейся медицинской документации и, соответственно, только в том случае, если они были достаточно клинически значимыми для постановки диагноза. Более мягкие симптомы, такие как легкая головная боль или нарушения сна, эмоциональная лабильность, поведенческие особенности, без целенаправленного обследования могли быть не обнаружены. Во-вторых, легкие и умеренные когнитивные нарушения и расстройства внимания не могли быть полностью оценены в настоящем исследовании, так как формальное нейрокогнитивное тестирование проводилось не всем. Поскольку детям трудно описать симптомы, связанные с вниманием, настроением и когнитивными функциями, они с меньшей вероятностью могут быть выявлены при подобном дизайне исследования. В-третьих, МРТ головного мозга проводилась не всем пациентам, поэтому невозможно однозначно судить о наличии либо отсутствии цереброваскулярной патологии, так как не могли быть идентифицированы пациенты с клинически «молчащим» поражением мозга без неврологического и/или когнитивного дефицита. Проведение сравнительного анализа с данными литературы было ограничено различной классификацией выявленных расстройств, в связи с тем что квалификация нейропсихических нарушений в соответствии с рекомендациями ACR 1999 г. официально вошла в рекомендации по диагностике и мониторингу СКВ с ювенильным началом, опубликованные только в 2017 г. [23].

Таким образом, наше ретроспективное исследование выявило нейропсихиатрические симптомы в дебюте СКВ у 45 детей. Наличие головной боли, эмоциональной лабильности, школьной дезадаптации, минимальных неврологических нарушений при подозрении на ювенильный дебют СКВ должно стимулировать проведение углублен-

ного дифференциально-диагностического поиска, направленного на своевременное выявление первичного поражения НС с целью раннего назначения адекватной терапии для снижения риска неблагоприятного жизненного и социального прогноза в этой группе пациентов.

Заключение

Острый дебют, полиорганность поражения, наличие психологических проблем в виде эмоциональной лабильности, школьной дезадаптации перед манифестацией заболевания требуют обязательного комплексного обследования для исключения НЛ. Выявление поражения НС свидетельствует о высокой активности СКВ и требует неотложной интенсификации терапии для улучшения прогноза.

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.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научно-исследовательской темы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» (AAAA-A19-119021190149-0).

The investigation was conducted as part of the fundamental research topic "The evolution of early arthritis and the development of innovative technologies in the pharmacotherapy of rheumatic diseases in children and adults" (AAAA-A19-119021190149-0) of the Laboratory of Childhood Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Klein-Gitelman M, Lane J-Ch. Systemic lupus erythematosus. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. P. 285-318.
- Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: Clinical presentations. *Autoimmun Rev*. 2010;10:43-5. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.016
- Thucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus*. 2007;16:546-9. doi: 10.1177/0961203307078068
- Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, et al. Association of anti ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1377-85. doi: 10.1007/s10067-008-0921-1
- Tsokos GC, Lo MS, Reis P, et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
- Hedrich CM, Zappel H, Straub S, et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. *Clin Rheumatol*. 2010;30:275-83. doi: 10.1007/s10067-010-1576-2
- Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16:550-5. doi: 10.1177/0961203307080636
- Macdermott EJ, Adams A, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children: current and emerging therapies. *Lupus*. 2007;16:677-83. doi: 10.1177/0961203307079567
- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:412-5. doi: 10.1136/ard.2008.094813
- Baqai T, Ioannou Y. Comparison of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Br J Hosp Med (London)*. 2012;73:558-63. doi: 10.12968/hmed.2012.73.10.558
- Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology*. 2008;47:1498-502. doi: 10.1093/rheumatology/ken260. Epub 2008 Jul 25.
- Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2004;23:395-9. doi: 10.1007/s10067-004-0898-3
- Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. A follow up study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59:206-13. doi: 10.1002/art.23334
- Bosma GP, Rood MJ, Huizinga TW, et al. Detection of cerebral involvement in patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2428-36. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2428::AID-ANR9>3.0.CO;2-H
- Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, et al. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int*. 2009;29:1455-61. doi: 10.1007/s00296-009-0887-6
- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
- Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:1536-42.
- Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2006;33:1873-7.
- Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5:106-14. doi: 10.1038/ncprheum0988
- Muscal E, Bloom DR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus*. 2010;19:268-79. doi: 10.1177/0961203309352092
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1788-96. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960

24. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
25. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic lupus activity measure (SLAM), Systemic lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl 11):112-7. doi: 10.1002/acr.20623
26. Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010 Feb;28(1):61-73. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004
27. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2009;81(6):10-5.
[Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Seravina OF, et al. The prevalence of mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a relationship with disease activity and concomitant chronic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2009;81(6):10-5 (In Russ.)].
28. Khajezadeh M-A, Zamani G, Bobak Moazzami B, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018;2018:Article ID 2548142, 7 p. doi: 10.1155/2018/2548142
29. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus.* 2006;15(10):651-7. doi: 10.1177/0961203306070990. Erratum in: *Lupus.* 2007;16(3):232. doi: 10.1177/096120330701600316
30. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study. *J Pediatr.* 2005;146:648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045
31. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, et al; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus.* 2017 Aug;26(9):996-1001. doi: 10.1177/0961203317690616. Epub 2017 Jan 29.
32. Zuniga Zambrano YC, Guevara Ramos JD, Penagos Vargas NE, et al. Risk factors for neuropsychiatric manifestations in children with systemic lupus erythematosus: case-control study. *Pediatr Neurol.* 2014 Sep;51(3):403-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.027. Epub 2014 Apr 2.
33. Turkel SB, Miller JH, Reiff A. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:482-5. doi: 10.1097/00004583-200104000-00018
34. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):265-73. doi: 10.1002/art.22305
35. Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейropsychическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(5):532-8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-532-538
[Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus in patients with neuropsychiatric disorders (Eurasian RENAISSANCE register). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(5):532-38. doi: 10.14412/1995-4484-2019-532-538 (In Russ.)].

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Нишкина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Степаненко Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7092-9347>

Данные клинического и инструментального обследования больных с хронической болью в области плечевого сустава

Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А.,
Бялик В.Е., Нурмухаметов М.Р., Роскидайло А.А., Федотов И.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: Вадим Андреевич Нестеренко; swimguy91@mail.ru

Contact: Vadim Nesterenko; swimguy91@mail.ru

Поступила 29.01.2020

Хроническая боль в области плеча (ХБОП) относится к числу наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Выявление конкретной причины ХБОП необходимо для определения стратегии лечения. **Цель исследования** — определить, какая патология скелетно-мышечной системы является основной причиной развития ХБОП.

Материал и методы. Исследуемую группу составил 151 пациент (49,7% женщин; средний возраст — 49,8±18,8 года), испытывающий боль в области плечевого сустава (ПС), которая сохраняется на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и после локального введения глюкокортикоидов. Им проведено клиническое и инструментальное исследование (рентгенография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование). Выраженность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функциональных нарушений — по индексам ASES (американская система хирургической оценки плечевого и локтевого суставов, American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment) и CS (шкала Константа, Constant Score).

Результаты и обсуждение. Средняя выраженность ХБОП в покое составила 56,1±21,7, при движении — 67,3±19,1 мм ВАШ. Выраженность функциональных нарушений составила по ASES 55,5±17,6, по CS — 54,1±14,5 балла. Наиболее часто выявлялся тендинит — повреждение сухожилия надостной мышцы (74,8%) и длинной головки двуглавой мышцы плеча (64,9%). Остеоартрит (ОА) ПС определялся у 31,7%, ОА акромиально-ключичного сустава (АКС) — у 19,2%, сочетание поражения сухожилий мышц вращательной манжеты плеча с ОА ПС определялось у 25,2%, с ОА АКС — у 16,6%, с ОА ПС и ОА АКС — у 9,2%. Выраженность боли при изолированном поражении сухожилий мышц вращательной манжеты плеча и при его сочетании с ОА ПС и/или ОА АКС не различалась и составляла в среднем в покое 57,2±20,2 и 54,6±18,6 мм, при движении — 68,3±22,4 и 65,4±19,2 мм соответственно (в обоих случаях $p>0,05$).

Заключение. Основной причиной ХБОП является тендинит сухожилий мышц вращательной манжеты плеча, прежде всего надостной мышцы. При этом более чем у половины больных поражение сухожилий мышц вращательной манжеты плеча сочетается с поражением сухожилия бицепса, ОА ПС и/или ОА АКС.

Ключевые слова: хроническая боль в области плеча; вращательная манжета плеча; бицепс; тендинит; остеоартрит плечевого сустава; остеоартрит акромиально-ключичного сустава.

Для ссылки: Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА и др. Данные клинического и инструментального обследования больных с хронической болью в области плечевого сустава. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):178-182.

DATA FROM CLINICAL AND INSTRUMENTAL EXAMINATIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC PAIN IN THE SHOULDER JOINT Nesterenko V.A., Karateev A.E., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Roskidailo A.A., Fedotov I.A.

Chronic shoulder pain (CSP) is one of the most common reasons for seeking medical care. Identifying the specific cause of CSP is necessary to determine the treatment strategy.

Objective: to determine which pathology of the musculoskeletal system is the main cause of CSP.

Subjects and methods. A study group consisted of 151 patients (49.7% females; mean age, 49.8±18.8 years), who experienced shoulder joint pain that persisted when taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and after local administration of glucocorticoids. They underwent clinical and instrumental studies (radiography, magnetic resonance imaging, and ultrasound). The investigators assessed pain intensity using a visual analogue scale (VAS), and functional impairment with the American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Assessment Scores and the Constant Score (CS).

Results and discussion. The mean CSP intensity at rest and during movement was 56.1±21.7 and 67.3±19.1 mm VAS. The degree of functional disorders was 55.5±17.6 ASES scores and 54.1±14.5 CS scores. Tendonitis that is an injury to the tendon of the supraspinatus muscle (74.8%) was most common. There was shoulder osteoarthritis (OA) in 31.7%, acromioclavicular (AC) OA in 19.2%, rotator cuff tendon injury concurrent with shoulder OA in 25.2%, that with AC OA in 16.6%, and that with shoulder OA and AC OA in 9.2%. The intensity of pain with only rotator cuff tendon injury and that concurrent with shoulder OA and/or AC OA did not differ and that averaged 57.2±20.2 and 54.6±18.6 mm at rest, respectively, and 68.3±22.4 and 65.4±19.2 mm during movement ($p>0.05$ in both cases).

Conclusion. The main cause of CSP is tendonitis of the rotator cuff, primarily of the supraspinatus muscle. Moreover, more than half of patients have rotator cuff tendon injury concurrent with biceps tendon injury, shoulder OA and/or AC OA.

Keywords: chronic shoulder pain; rotator cuff; biceps; tendonitis; shoulder osteoarthritis; acromioclavicular osteoarthritis.

For reference: Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, et al. Data from clinical and instrumental examinations of patients with chronic pain in the shoulder joint. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):178-182 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-178-182

Хроническая боль в области плеча (ХБОП) — распространенная патология костно-мышечной системы, с которой связаны значительные страдания, снижение качества жизни, временная и стойкая утрата трудоспособности. По мнению ряда экспертов, ХБОП занимает третье место среди причин обращения за медицинской помощью в связи с поражением опорно-двигательного аппарата, уступая по частоте лишь боли в спине и шее [1–3]. Так, по данным двух длительных популяционных исследований HUNT-1 и HUNT-2, участниками которых стали 77 218 и 65 237 работающих жителей Норвегии старше 20 лет, частота хронической боли в области шеи и плеча составляла 29% у женщин и 23,2% у мужчин [4]. Согласно результатам проведенного в Японии опроса пациентов с хронической болью (NHWS), среди 785 лиц с данной патологией 59,4% страдали от боли в области шеи и плеча [5].

Следует отметить, что результат определения частоты ХБОП существенно зависит от популяции и метода постановки диагноза. Так, по данным, полученным в начале 90-х годов XX в. D. van der Windt и соавт. [6], ХБОП встречалась с частотой 11,2 на 1000 пациенто-лет. Близкие данные представлены в недавно опубликованной работе С. Djade и соавт. [7], которые провели анализ пяти популяционных и одного ретроспективного исследования, где оценивалась частота ХБОП у лиц старше 40 лет. Было показано, что у пациентов 45–65 лет данная патология выявляется в 2,4% случаев. В разных возрастных группах частота ХБОП варьирует от 6,7 до 17,2 эпизода на 1000 пациенто-лет.

ХБОП нередко возникает у людей, чья профессиональная деятельность связана с физической нагрузкой, например у медицинских работников. В частности, в датском когортном исследовании, участниками которого стали 4977 женщин, занятых в сфере здравоохранения, продолжительные боли в области плеча и шеи (>30 дней в течение года) были отмечены у 29% респондентов [8]. ХБОП представляет серьезную проблему для спортсменов, испытывающих нагрузки на пояс верхних конечностей. Так, K. Frisch и соавт. [9], обследовав 175 молодых волейболистов, выявили наличие боли в области плеча у 40% из них. ХБОП, связанная с воспалением и дегенеративными изменениями связочного аппарата и адгезивным капсулитом, часто встречается у больных с эндокринной патологией [10]. В частности, по данным N. Juel и соавт. [11], при обследовании 102 больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа в возрасте 45 лет и старше частота адгезивного капсулита составила 59%.

Причиной ХБОП может быть поражение различных структур опорно-двигательного аппарата. Наиболее часто это сухожилия или энтезисы сухожилий мышц, составляющих так называемую «вращательную манжету» плеча: надостной, подостной, подлопаточной и малой круглой, а также длинной головки двуглавой мышцы плеча. Поражение сухожилий мышц «вращательной манжеты» в основном возникает при их сдавлении между акромионом, клювовидно-акромиальной связкой и плечевой костью, которое провоцирует интенсивная или нефизиологическая нагрузка. Данная патология была описана R. Neer в 1972 г. как «импинджмент-синдром» (синдром сдавления ротаторов плеча — ССРП). Поражение сухожилий в области плеча нередко сопровождается развитием бурсита субакромиальной и субдельтовидной синовиальных сумок, а также

гетеротопической оссификацией («оссифицирующий тендинит»). Кроме того, ХБОП может возникать при патологии плечевого (гленохумерального) сустава, наиболее часто при развитии его остеоартрита (ОА), а также ОА акромиально-ключичного сустава (АКС). К одной из частых причин ХБОП также относится тотальное поражение синовиальной оболочки плечевого сустава (ПС), сопровождающееся ее фиброзом и кальцификацией, адгезивный капсулит [1–3].

Выявление конкретной причины ХБОП имеет принципиальное значение для определения подхода к лечению данной патологии. Это особенно важно при проведении локальной инъекционной терапии — введении глюкокортикоидов (ГК), препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [1–3, 12, 13].

Цель исследования — определить основные причины развития ХБОП в реальной клинической практике.

Материал и методы

Исследуемую группу составил 151 пациент (49,7% женщин и 50,3% мужчин, средний возраст — $49,8 \pm 18,8$ года), обратившийся за консультацией к травматологу-ортопеду в связи с наличием выраженных болей в области ПС.

Критериями включения являлись:

- возраст ≥ 18 лет;
- информированное согласие на обследование и использование персональных данных;
- боль в области ПС ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- наличие локальной болезненности при пальпации в области ПС и усиление боли при движении в ПС;
- продолжительность боли ≥ 3 мес;
- недостаточный эффект проводимой терапии: приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и локального введения ГК.

Критерии исключения: наличие системного ревматического заболевания, при котором может наблюдаться поражение ПС, а также серьезная травма ПС в анамнезе с зафиксированным повреждением костей или связок.

У всех пациентов оценивали выраженность боли (по 100-миллиметровой ВАШ), а также нарушение функции ПС с определением индексов ASES (американская система хирургической оценки плечевого и локтевого суставов, American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment) и CS (шкала Константа, Constant Score).

Все пациенты прошли обследование для выявления причины развития ХБОП. Для определения клинических признаков поражения сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча проводились тесты Нира, оценка болезненности дуги Дауборна, тест Хокинса, тест наружной ротации и тест подлопаточной мышцы, а также тест Спида для выявления поражения сухожилия длинной головки бицепса. Для определения клинических признаков поражения АКС проводилась пальпация в области АКС и тест «с пересечением». При выполнении этого теста врач одной рукой фиксирует и сгибает плечо вперед на 90° , сохраняя положение пронации в локтевом суставе, а затем перемещает его вдоль передней части тела к противоположной стороне [14]. Всем больным проводилось инструментальное исследование области ПС: рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ).

Тендинит и энтезит сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча диагностировали на основании положительного теста, указывающего на поражение конкретной структуры, а также наличия признаков поражения конкретного сухожилия (отек, уплотнение, нарушение структуры) по данным УЗИ и/или МРТ.

В настоящее время нет общепризнанных диагностических критериев ОА ПС и АКС, поэтому наличие данной патологии считалось вероятным при выявлении типичных рентгенологических признаков ОА: сужения суставной щели, субхондрального склероза и остеофитов — в сочетании с клиническими признаками поражения данных суставов. Для патологии ПС характерными симптомами считаются боль при движении в различных плоскостях и соот-

ветствующие ограничения функции: сгибания, отведения, наружной и внутренней ротации, для АКС — локальная болезненность при пальпации и тест «с пересечением».

Также оценивалось наличие сопутствующей патологии скелетно-мышечной системы: ОА коленного сустава (КС) и тазобедренного сустава (ТБС), хронической неспецифической боли в спине (ХНБС, продолжительность ≥ 3 мес), характер проводимой ранее терапии.

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. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана продолжительности ХБОП у обследованных лиц составила 6,2 [4,0; 24,2] мес. Наличие травмы плеча в анамнезе (при отсутствии диагностированного повреждения структур сустава и мышц) отмечалось у 21,9%, интенсивных спортивных занятий — у 19,9%, значительная физическая нагрузка — у 7,3% пациентов. У 50,9% пациентов явную причину появления ХБОП выявить не удалось.

Среди обследованных лиц 3,3% страдали СД 2-го типа, 11,2% имели избыточную массу тела (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), 43,7% имели клинически выраженный ОА КС и/или ТБС, у 13,2% отмечалась ХНБС.

Все пациенты на момент включения в исследования принимали различные НПВП: диклофенак — 23,8%, нимесулид — 22,6%, кетопрофен — 16,6%, мелоксикам — 13,9%, целекоксиб — 6,6%, эторикоксиб — 6,6%, ацеклофенак — 3,3%, другие — 6,6%. Всем больным проводились локальные инъекции ГК (преимущественно бетаметазона), медиана их числа составляла 2,0 [1,0; 5,0].

Средняя выраженность ХБОП в покое составила $56,1 \pm 21,7$, при движении — $67,3 \pm 19,1$ мм ВАШ. Выраженность функциональных нарушений составила по ASES $55,5 \pm 17,6$, по CS — $54,1 \pm 14,5$ балла.

Выявленная при обследовании патология представлена в таблице. Наиболее часто определялись клинические и инструментальные признаки поражения сухожилия надостной мышцы и бицепса, а также ОА ПС. Большая часть пациентов имели сочетание тендинита мышц «вращательной манжеты» плеча и бицепса с ОА ПС и/или ОА АКС (рис. 1).

Мы провели анализ зависимости между выраженностью ХБОП и характером выявленной патологии. Средняя интенсивность боли в покое и при движении не различалась у пациентов, имеющих сочетание ОА ПС и/или ОА АКС с тендинитом мышц, и пациентов, имевших изолированное поражение сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча и/или бицепса ($p = 0,789$; $p = 0,806$; рис. 2).

Обсуждение

Полученные нами результаты показали, что основной причиной ХБОП является поражение мышц «вращательной манжеты» плеча, прежде всего надостной мышцы.

Поражение различных структур скелетно-мышечной системы, выявленные у 151 пациента с ХБОП

Патологические изменения	Доля больных, %
Тендинит надостной мышцы	74,8
Тендинит двуглавой мышцы плеча	64,9
Тендинит других мышц «вращательной манжеты»	24,5
Повреждение сухожилия надостной мышцы	25,1
Повреждение сухожилия двуглавой мышцы плеча	7,2
Повреждение сухожилий других мышц «вращательной манжеты»	9,8
ОА ПС	31,7
ОА АКС	19,2

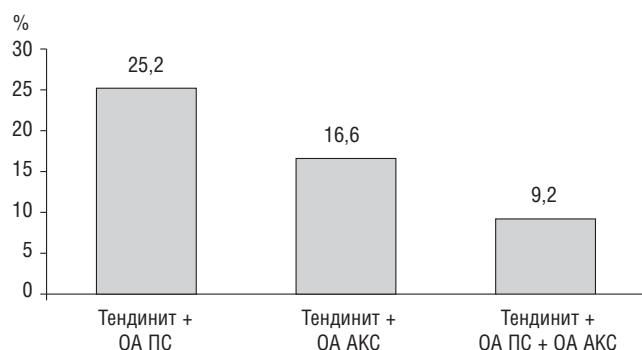


Рис. 1. Сочетание поражения сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча с ОА ПС и/или ОА АКС у 151 пациента, %

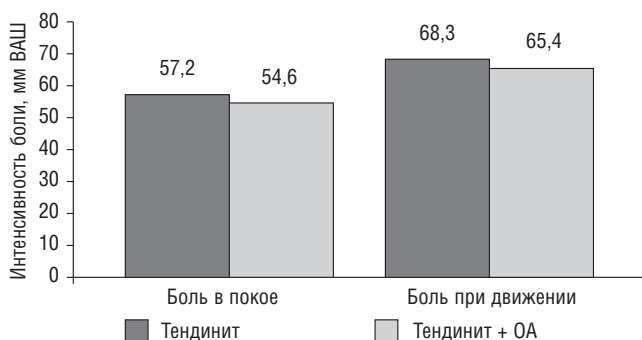


Рис. 2. Сравнение интенсивности боли у пациентов с изолированным поражением сухожилий мышц «вращательной манжеты» и при сочетании поражения сухожилий с ОА ПС и/или ОА АКС, мм ВАШ

Это соответствует данным популяционных исследований, указывающих на большую распространенность данной патологии, частота которой при ХБПО в современной популяции достигает 70% и с возрастом существенно увеличивается [1, 2].

При этом у значительной части пациентов также был выявлен ОА ПС и ОА АКС, т. е. наблюдалась сочетанная патология различных структур скелетно-мышечной системы области ПС. Конечно, особенности формирования исследуемой группы, которая была набрана для дальнейшего изучения эффективности препарата ГЛК и ОТП, не позволяют рассматривать полученные нами данные как отражение реальной ситуации в общей популяции российских пациентов, обращающихся к врачам из-за боли в плече. С другой стороны, многие отечественные и зарубежные авторы сообщают о частом сочетании поражения околосуставных структур с ОА ПС и ОА АКС [1–3].

В качестве примера можно привести исследование T. Blaine и соавт. [15], которые изучали эффективность ГЛК при ХБОП, вызванной ОА ПС, ССРП и адгезивным капсулитом. Более 60% из 660 пациентов, включенных в исследование, составили лица с ОА ПС. При этом 66% из них имели признаки поражения сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча.

Следует отметить, что распространенность ОА ПС в популяции достаточно велика. Так, T. Kobayashi и соавт. [16], проведя рентгенографию ПС 541 жителю Японии старше 40 лет (средний возраст – $65,2 \pm 11,0$ года), выявили признаки ОА у 17,4% обследованных. Близкие результаты были получены J. Oh и соавт. [17], которые оценили данные рентгенографии ПС у 679 жителей Кореи: ОА был диагностирован у 16,1% пациентов, причем отмечалась четкая корреляция между тяжестью структурных изменений сустава и выраженностью функциональных нарушений по индексу DASH (нарушение функции руки, плеча и кисти; Disabilities of Arm, Shoulder and Hand).

ОА АКС также весьма распространен в популяции. Согласно данным ряда исследований, признаки данной патологии при рентгенографии и МРТ выявляются у 20–50% пациентов [18, 19]. S. Needell и соавт. [20], проведя МРТ ПС 100 бессимптомным пациентам, выявили признаки ОА АКС у 3/4 из них. Конечно, далеко не все случаи «рентгенологического» ОА АКС проявляют себя болью и нарушением функции сустава. A. Frigg и соавт. [21] в течение 7 лет наблюдали когорту из 114 пациентов, не испытывающих боли в области АКС, у которых при проведении МРТ были выявлены признаки ОА этого сустава. В течение периода наблюдения типичная клиническая картина поражения АКС развилась лишь у 10% пациентов.

Мы также наблюдаем высокую частоту сочетания поражения сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча и длинной головки бицепса. Следует отметить, что эти биологические структуры анатомически близки и задействованы в общих биомеханических процессах, поэтому их совместное повреждение следует считать закономерным. Это подтверждают, в частности, данные L. Redondo-Alonso и соавт. [22], которые провели обзор пяти эпидемиологических исследований ($n=828$), где изучался данный вопрос. Сочетание поражения сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча и длинной головки бицепса было отмечено (в зависимости от популяции) у 22,0–75,8% обследованных.

Интересно также отметить высокую частоту ОА КС, ОА ТБС и ХНБС у обследованных лиц. Этот факт может указывать на патогенетическое единство поражения различных отделов скелетно-мышечной системы, определяющееся старением организма, метаболическими нарушениями и повторяющейся нагрузкой. Это отмечено в ряде исследований: в частности, в упомянутой выше работе L. Andersen и соавт. [8] связь боли в плече и боли в шее с болью в КС и ХНБС была отмечена соответственно у 52 и 58% женщин – медицинских работников. L. Laslett и соавт. [23] в рамках международного исследования Osteoarthritis Initiative («Инициатива по остеоартриту») оценили развитие боли в плече у 3486 пациентов с ранним ОА КС. Было показано, что частота ХБОП у них составляла 28%, а наличие билатерального поражения КС увеличивало риск развития боли в плече более чем в 2 раза: относительный риск 2,02 (95% доверительный интервал 1,17–3,49).

Любопытно отметить, что лишь у половины пациентов была выявлена явная причина появления ХБОП – травма в анамнезе, спортивные нагрузки или непривычное напряжение мышц. В остальных случаях данная патология развивалась постепенно, и лишь с течением времени появились нарастающие болевые ощущения и нарушения функции. При этом лишь у 5 пациентов имелась явная эндокринологическая патология – СД 2-го типа. По всей видимости, поражение сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча у многих пациентов возникает вследствие низкоинтенсивного хронического воспаления и дегенеративных процессов, развивающихся на фоне ежедневных нагрузок или небольших травм, перенесенных в прошлом. Вообще бессимптомное и малосимптомное поражение сухожилий выявляется очень часто. По данным 30 исследований, в которых изучались инструментальные признаки поражения сухожилий мышц «вращательной манжеты» (всего 6112 ПС), T. Teunis и соавт. [24] определили линейную зависимость между возрастом и развитием данной патологии. Если у лиц до 20 лет ее частота составляла 9,7%, то в возрасте 80 лет и старше – 62%.

Мы не выявили различий в выраженности боли у пациентов с изолированным поражением сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча и при сочетании данной патологии с ОА ПС и ОА АКС. Это вызывает определенное удивление, поскольку наличие множественной патологии скелетно-мышечной системы должно ассоциироваться с более интенсивными болевыми ощущениями. Вероятно, это связано с особенностями критериев отбора в исследуемую группу, поскольку в нее включались пациенты, уже имевшие выраженную боль и получавшие активную анальгетическую терапию.

Заключение

Основными причинами развития ХБОП являются поражение сухожилий мышц «вращательной манжеты» плеча (прежде всего, надостной мышцы), длинной головки бицепса, ОА ПС и ОА АКС, причем данная патология нередко сочетается. Поражение структур скелетно-мышечной системы области плеча сопровождается выраженной болью в покое и при движении, а также нарушением функции ПС. Каждый случай ХБОП требует проведения тщательной диагностики и выявления конкретного источника боли для проведения эффективной локальной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chang RF, Lee CC, Lo CM. Quantitative diagnosis of rotator cuff tears based on sonographic pattern recognition. *PLoS One*. 2019 Feb 28;14(2):e0212741. doi: 10.1371/journal.pone.0212741. eCollection 2019.
- Lewis J. Rotator cuff related shoulder pain: Assessment, management and uncertainties. *Man Ther*. 2016 Jun;23:57-68. doi: 10.1016/j.math.2016.03.009. Epub 2016 Mar 26.
- Dougados M, Le Henaff A, Logeart I, Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009
- Fanavoll R, Nilsen TI, Holtermann A, Mork PJ. Psychosocial work stress, leisure time physical exercise and the risk of chronic pain in the neck/shoulders: Longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016;29(4):585-95. doi: 10.13075/ijomh.1896.00606
- Takura T, Ushida T, Kanchiku T, et al. The societal burden of chronic pain in Japan: an internet survey. *J Orthop Sci*. 2015 Jul;20(4):750-60. doi: 10.1007/s00776-015-0730-8. Epub 2015 May 12.
- Van der Windt DA, Koes BW, de Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):959-64. doi: 10.1136/ard.54.12.959
- Djade CD, Porgo TV, Zomahoun HT, et al. Incidence of shoulder pain in 40 years old and over and associated factors: A systematic review. *Eur J Pain*. 2020 Jan;24(1):39-50. doi: 10.1002/ejp.1482. Epub 2019 Oct 13.
- Andersen LL, Clausen T, Persson R, Holtermann A. Perceived physical exertion during healthcare work and prognosis for recovery from long-term pain in different body regions: Prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Dec 19;13:253. doi: 10.1186/1471-2474-13-253
- Frisch KE, Clark J, Hanson C, et al. High prevalence of nontraumatic shoulder pain in a regional sample of female high school volleyball athletes. *Orthop J Sports Med*. 2017 Jun 23;5(6):2325967117712236. doi: 10.1177/2325967117712236. eCollection 2017 Jun.
- Shah KM, Clark BR, McGill JB, Mueller MJ. Upper extremity impairments, pain and disability in patients with diabetes mellitus. *Physiotherapy*. 2015 Jun;101(2):147-54. doi: 10.1016/j.physio.2014.07.003. Epub 2014 Sep 19.
- Juel NG, Brox JI, Brunborg C, et al. Very high prevalence of frozen shoulder in patients with type 1 diabetes of ≥45 years' duration: The Dialong Shoulder Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Aug;98(8):1551-9. doi: 10.1016/j.apmr.2017.01.020. Epub 2017 Feb 17.
- Consigliere P, Haddo O, Levy O, Sforza G. Subacromial impingement syndrome: management challenges. *Orthop Res Rev*. 2018 Oct 23;10:83-91. doi: 10.2147/ORR.S157864. eCollection 2018.
- Ansok CB, Muh SJ. Optimal management of glenohumeral osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2018 Feb 23;10:9-18. doi: 10.2147/ORR.S134732. eCollection 2018.
- Имаметдинова ГР, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ, Архипов СВ. Методы клинического исследования опорно-двигательного аппарата в ревматологии и ревмоортопедии. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 160 с. [Imametdinova GR, Chichasova NV, Nasonov EL, Arkhipov SV. *Metody klinicheskogo issledovaniya oporno-dvigatel'nogo apparata v revmatologii i revmoortopedii* [Methods of a clinical study of the musculoskeletal system in rheumatology and rheumatology]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 160 p. (In Russ.)].
- Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116
- Kobayashi T, Takagishi K, Shitara H, et al. Prevalence of and risk factors for shoulder osteoarthritis in Japanese middle-aged and elderly populations. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 May;23(5):613-9. doi: 10.1016/j.jse.2013.11.031. Epub 2014 Feb 20.
- Oh JH, Chung SW, Oh CH, et al. The prevalence of shoulder osteoarthritis in the elderly Korean population: association with risk factors and function. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011 Jul;20(5):756-63. doi: 10.1016/j.jse.2011.01.021. Epub 2011 May 6.
- Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, Byram IR. Acromioclavicular osteoarthritis: a common cause of shoulder pain. *South Med J*. 2014 May;107(5):324-9. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000101
- Buttaci CJ, Stitik TP, Yonclas PP, Foye PM. Osteoarthritis of the acromioclavicular joint: a review of anatomy, biomechanics, diagnosis, and treatment. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;83(10):791-7. doi: 10.1097/01.PHM.0000140804.46346.93
- Needell SD, Zlatkin MB, Sher JS, et al. MR imaging of the rotator cuff: peritendinous and bone abnormalities in an asymptomatic population. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Apr;166(4):863-7. doi: 10.2214/ajr.166.4.8610564
- Frigg A, Song D, Willi J, et al. Seven-year course of asymptomatic acromioclavicular osteoarthritis diagnosed by MRI. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019 Oct;28(10):e344-e351. doi: 10.1016/j.jse.2019.04.004. Epub 2019 Jul 3.
- Redondo-Alonso L, Chamorro-Moriana G, Jimenez-Rejano JJ, et al. Relationship between chronic pathologies of the supraspinatus tendon and the long head of the biceps tendon: systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Nov 18;15:377. doi: 10.1186/1471-2474-15-377
- Laslett LL, Otahal P, Hensor EM, et al. Knee pain predicts subsequent shoulder pain and the association is mediated by leg weakness: Longitudinal observational data from the osteoarthritis initiative. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):2049-55. doi: 10.3899/jrheum.160001. Epub 2016 Oct 1.
- Teunis T, Lubberts B, Reilly BT, Ring D. A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 Dec;23(12):1913-21. doi: 10.1016/j.jse.2014.08.001

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>.

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Нурмухаметов М.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

Роскидайло А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>

Федотов И.А. <https://orcid.org/0000-0002-5796-1238>

Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные

Алекберова З.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 10.02.2020

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ; immune-mediated inflammatory disease) относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. Ведущими механизмами развития ИВЗ в широком смысле слова являются аутоиммунный и/или аутовоспалительный иммунопатологические процессы, для первого из которых характерно преобладание активации приобретенного, а для второго — врожденного иммунитета.

Для лечения ИВЗ применяется широкий спектр противовоспалительных лекарственных препаратов, доминирующим универсальным эффектом которых, независимо от их структуры и «молекулярных» мишеней, является подавление воспаления. Особое место занимает колхицин, представляющий собой алкалоидный экстракт из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний), который применяется для лечения воспаления суставов более 2 тыс. лет и обладает уникальными, не до конца расшифрованными механизмами, определяющими его «противовоспалительный» и анальгетический эффект. Благодаря расшифровке «молекулярных» механизмов действия колхицина в отношении подавления аутовоспалительных механизмов иммунопатогенеза ИВЗ интерес к колхицину существенно возрос и способствовал расширению показаний для его применения в медицине.

Ключевые слова: колхицин; аутовоспалительные заболевания; подагра; семейная средиземноморская лихорадка; болезнь Бехчета; атеросклероз.

Для ссылки: Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):183–190.

PROSPECTS FOR USING COLCHICINE IN MEDICINE: NEW EVIDENCE

Alekberova Z.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) belong to the most severe chronic human diseases. The leading mechanisms of the development of IMIDs are, in the broad sense of the word, autoimmune and/or autoinflammatory immunopathological processes, the former of which is characterized by the preponderance of activation of acquired immunity, and the latter is by that of innate immunity. A broad spectrum of anti-inflammatory drugs is used to treat IMIDs. Regardless of their structure and molecular targets, the dominant universal effect of the drugs is in suppressing inflammation. A special place is occupied by colchicine that is an alkaloid extracted from meadow saffron (*Colchicum autumnale*), which has been used to treat joint inflammation for more than 2 thousand years, and has unique, not fully deciphered mechanisms that determine its anti-inflammatory and analgesic effects. Owing to the deciphering of the molecular mechanisms of action of colchicine in suppressing the autoinflammatory mechanisms in the immunological pathogenesis of IMIDs, the interest in colchicine has substantially increased and contributed to the expansion of indications for its use in medicine.

Keywords: colchicine; autoinflammatory diseases; gout; Familial Mediterranean Fever; Behcet's disease; atherosclerosis.

For reference: Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):183–190 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ; immune-mediated inflammatory disease), включающие более 200 нозологических форм, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека [1]. Ведущими механизмами развития ИВЗ в широком смысле слова являются аутоиммунный [2] и аутовоспалительный [3] иммунопатологические процессы, для первого из которых характерно преобладание активации приобретенного, а для второго — врожденного иммунитета [4]. Следует подчеркнуть, что разделение ИВЗ на аутоиммунные и аутовоспалительные болезни весьма условно и относится в первую очередь к редко встречающимся моногенным формам этих патологических состояний, в то время как патогенез большинства широко распространенных полигенных ИВЗ ассоциируются как с аутоиммунными, так и с аутовоспалительными механизмами [4].

Для лечения ИВЗ применяется широкий спектр лекарственных препаратов, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессивные препараты, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), химически синтезированные «таргетные» препараты, доминирующим универсальным эффектом которых, независимо от их структуры и «молекулярных» мишеней, является подавление воспаления [5–8].

Среди них особое место занимает колхицин, представляющий собой алкалоидный экстракт из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний). Это природное лекарственное средство относится к числу наиболее «древних», применяется для лечения воспаления суставов более 2 тыс. лет [9] и обладает уникальными не до конца расшифрованными механизмами, определяющими его «антивоспалительный» и анальгетический эффект [10, 11].

Механизмы действия и токсичность

Основной механизм действия колхицина определяется его способностью связываться с α/β -субъединицами белка тубулина, что приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек — ключевых компонентов цитоскелета. Это, в свою очередь, вызывает многочисленные нарушения функциональной активности в первую очередь миелоидных и эндотелиальных клеток: митоза, миграции, деления, фагоцитоза, внутриклеточного транспорта, функции ионных каналов, синтеза цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул адгезии [10, 11]. На клеточном уровне колхицин ингибирует хемотаксис нейтрофилов, их адгезию, мобилизацию и рекрутирование в зону воспаления, синтез супероксидных радикалов и др. Важным последствием нарушения полимеризации микротрубочек является подавление активации фермента каспазы-1 — компонента NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, или Nod-like receptor protein 3) инфламмасомы, которая регулирует образование интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) из неактивного предшественника — про-ИЛ1 β [12]. Следует напомнить, что ИЛ1 β относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, в том числе синтез других «провоспалительных» медиаторов (ИЛ6, ИЛ8), активацию «иммунных» клеток, обладает многочисленными метаболическими и деструктивными эффектами [13–15]. Неконтролируемая активация NLRP3-инфламмасомы, с одной стороны, лежит в основе так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний и синдромов, связанных с мутациями генов *NLRP3* (и других инфламмасом), а с другой — может быть индуцирована кристаллами моноурата натрия (МУН) или холестерина (ХС), вызывающими развитие воспаления соответственно при подагрическом артрите и атеросклеротическом поражении сосудов. Хотя *in vitro* колхицин ингибирует активацию NLRP3-инфламмасомы только в «супратерапевтической» концентрации, его высокая аккумуляция в нейтрофилах достаточна для реализации этого механизма действия препарата при приеме его в стандартной терапевтической дозе.

К недостаткам колхицина как терапевтического препарата следует отнести узкое «терапевтическое окно»: устойчивое состояние препарата в плазме достигается при концентрации 0,5–3,0 нг/мл, а токсические эффекты — 3 нг/мл [16]. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) являются боль в животе, тошнота и рвота, которые развиваются более чем у 20% пациентов. В терапевтических дозах колхицин может вызывать тяжелые гематологические реакции (миелосупрессия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия), рабдомиолиз, миопатию, невропатию. Симптомы «колхициновой» токсичности развиваются отсроченно, в пределах 12 ч после приема препарата, что необходимо иметь в виду при мониторинге безопасности терапии. Колхицин следует назначать с осторожностью (в меньшей дозе) пациентам с лейкопенией, печеночной и почечной недостаточностью, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), больным пожилого возраста. Противопоказаниями для назначения колхицина являются беременность, кормление грудью, выраженное нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин), гемодиализ. Элиминация колхицина

из организма осуществляется с участием Р-гликопротеина, который экспрессируется на мембране гепатоцитов (билиарная экскреция), проксимальных канальцев почек (почечная экскреция), клеток кишечника (кишечная экскреция). Р-гликопротеин кодируется геном *MDR1* (multidrug resistance gene 1), и некоторые его полиморфизмы ассоциируются с увеличением экспрессии Р-гликопротеина и снижением сывороточной концентрации колхицина. Значимое количество колхицина метаболизируется с помощью печеночного цитохрома Р450 (изофермент CYP3A4) или посредством клубочковой фильтрации. Поэтому сочетанное применение колхицина и препаратов, ингибирующих CYP3A4 или конкурирующих с ним (кларитромицин, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин и многие другие), может приводить к накоплению колхицина в организме и к усилению его токсичности. Учитывая возможность применения колхицина в кардиологии для снижения риска кардиоваскулярных осложнений, особое значение могут иметь нежелательные взаимодействия колхицина и некоторых статинов, в первую очередь аторвастатина и симвастатина (используют в качестве субстрата CYP3A4), проявляющиеся развитием миопатии и рабдомиолиза. Поэтому у пациентов, получающих лечение колхицином, предпочтительнее использовать правастатин и розувастатин.

Применение колхицина в ревматологии

Подагра и другие микрокристаллические артриты

Подагра — самая частая форма артрита у мужчин, связана с отложением кристаллов МУН у лиц с гиперурикемией и ассоциируется с развитием тяжелых коморбидных заболеваний [17]. Классическое клиническое проявление подагры — спонтанно возникающие приступы моноартрита, обычно I плюснефалангового сустава, реже — олигоартрит. В настоящее время подагра классифицируется как «приобретенное аутовоспалительное заболевание», развитие воспаления при котором связано со способностью кристаллов МУН индуцировать NLRP3-инфламмасомазависимую гиперпродукцию ИЛ1 β [18].

Механизмы действия колхицина при подагре суммированы в обзоре [19]. К ним относятся:

- подавление активации NLRP3-инфламмасомы в ответ на микрокристаллы МУН;
- подавление экспрессии ядерного фактора каппа В (NF- κ B; nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells) — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла;
- снижение плотности рецепторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) на мембране макрофагов и эндотелиальных клеток (ЭК);
- снижение экспрессии молекулы адгезии L-селектина на мембране нейтрофилов;
- нарушение распределения E-селектина на мембране ЭК;
- ингибция синтеза супероксидных анионов;
- подавление дегрануляции тучных клеток;
- увеличение синтеза трансформирующего фактора роста β (ТФР β).

Эффективность колхицина при остром подагрическом артрите подтверждена в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [20, 21]. Согласно международным рекомендациям: Американской коллегии

ревматологов (The American College of Rheumatology, ACR) [22] и Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism, EULAR) [23] — и рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) [24], рекомендованная для лечения острого приступа подагры насыщающая доза колхицина составляет 1,2 (ACR) или 1,0 мг (EULAR), а поддерживающая доза — 0,6 и 0,5 мг через 1 ч соответственно. Колхицин следует назначать как можно раньше: не позднее чем через 36 ч (ACR) или 12 ч (EULAR) после развития острого артрита.

В серии исследований продемонстрирована эффективность колхицина в отношении профилактики обострения подагрического артрита, нередко развивающегося после начала антигиперурикемической терапии аллопуринолом и фебуксостатом (селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы) [25–29]. Согласно международным и отечественным рекомендациям, колхицин следует назначать в дозе 0,5–1,0 мг в течение 6 мес после начала антигиперурикемической терапии [23, 30].

Другим вариантом «микрористаллического» артрита, при котором используется колхицин, является болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, связанная с отложением кристаллов основных фосфатов кальция [31], которые, как и кристаллы МУН, обладают способностью активировать NLRP3-инфламасому. Согласно рекомендациям EULAR (мнение экспертов), колхицин следует использовать в дозе 0,5 мг 2–4 раза в день при остром артрите и по 0,5–1 мг в день для профилактики обострений [32, 33].

Остеоартрит

Колхицин не относится к числу лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения остеоартрита (ОА) [34–36]. В то же время кристаллы основных фосфатов кальция, в первую очередь кристаллы гидроксиапатита, очень часто выявляются в хрящевой ткани у пациентов с ОА, и их обнаружение ассоциируется с гиперэкспрессией ИЛ1 β , коррелирующей с тяжестью ОА [37–39]. Хотя в нескольких РКИ лечение пациентов с ОА колхицином, а также селективными ингибиторами ИЛ1 не продемонстрировало более высокой эффективности по сравнению с плацебо (ПЛ) [40, 41], исследования в этом направлении целесообразно продолжить в аспекте выделения «воспалительно-го» (ИЛ1-зависимого?) фенотипа этого гетерогенного заболевания [42].

Семейная средиземноморская лихорадка (*Familial Mediterranean Fever, FMF*)

FMF — наиболее частое аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, связанное с биаллельной мутацией гена *MEFV* (*ME*diterranean *Fe*Ver), кодирующего компонент инфламасомы — пирин, которая приводит к гиперпродукции ИЛ1 β [43]. Напомним, что FMF клинически проявляется рецидивирующей лихорадкой, серозитом, артритом и нередко осложняется развитием системного амилоидоза, ведущего к почечной недостаточности. Высокая эффективность колхицина (85–90%) в отношении предотвращения рецидивов лихорадки и серозита при FMF продемонстрирована в серии исследований, суммированных в обзорах [44, 45]. Лечение колхицином предотвращает развитие амилоидоза и прогрессирование почечной недостаточности при FMF и у пациентов после трансплантации почек. Согласно рекомендациям EULAR, опти-

мальная доза колхицина при FMF составляет для взрослых 1–1,5 мг/сут, максимальная доза — 3 мг/сут [46]. Прием высоких доз колхицина, вероятно, целесообразен у пациентов с частым рецидивированием заболевания, признаками субклинического воспаления (например, со стойким увеличением сывороточного амилоидного белка А на фоне нормальной концентрации С-реактивного белка — СРБ) и риском развития амилоидоза. Имеются данные о сходной эффективности и переносимости колхицина, применяемого в режиме однократного или двукратного приема в течение дня. Примечательно, что положительное предиктивное значение эффективности колхицина для диагностики FMF составляет 70,2%, а отрицательное — 37,5% [47], что позволяет заподозрить его у пациентов без характерных мутаций гена *MEFV*. Однако отсутствие этих мутаций ассоциируется со снижением эффективности терапии колхицином.

При недостаточной эффективности или плохой переносимости колхицина рекомендуется применение ГИБП, в первую очередь ингибиторов ИЛ1 (анакинра, канакинумаб) [43–45], позволяющих преодолеть резистентность к терапии и повысить приверженность лечению пациентов с FMF.

Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis, PFAPA*)

PFAPA — аутовоспалительный синдром, характеризующийся рецидивирующей лихорадкой, афтозным стоматитом, фарингитом и шейным аденитом, — является наиболее частой причиной рецидивирующей лихорадки у детей [48, 49]. Его патогенез связывают с активацией врожденного иммунитета и, вероятно, Th1-типа иммунного ответа. Схожесть патогенетических механизмов PFAPA и FMF [50], вероятно, определяет эффективность профилактического приема колхицина при PFAPA [51–53].

Болезнь Бехчета и другие заболевания, протекающие с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на половых органах, поражением глаз, суставов, ЖКТ, ЦНС и других органов [54–56], по спектру клинических проявлений и иммунологических нарушений напоминающий аутовоспалительную патологию [57]. Определенная эффективность колхицина в отношении поражения кожи, слизистых оболочек (генитальные язвы, узловатая эритема, псевдофолликулит) и суставов при ББ продемонстрирована во многих исследованиях и их метаанализе [58]. Согласно рекомендациям EULAR [59, 60] и АРР [24], колхицин может использоваться для профилактики рецидивов кожно-слизистой патологии, в первую очередь узловатой эритемы и язв гениталий. Пациентам с недостаточной эффективностью колхицина рекомендуется назначать другие препараты, такие как азатиоприн, ингибиторы ФНО α и ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) [59]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибиторов ИЛ1 (анакинра, канакинумаб) в отношении офтальмологических проявлений заболевания, таких как увеит [61].

В серии исследований отмечены положительные результаты применения колхицина при идиопатическом рецидивирующем афтозном стоматите [62, 63].

Имеются данные об эффективности колхицина при широком спектре ИВЗ, протекающих с преимущественным поражением кожи [64, 65], в том числе буллезном эпидермолизе, синдроме Sweet (нейтрофильный дерматоз), хронической крапивнице, пурпуре Шенлейна—Геноха, рецидивирующем полихондрите, а также недифференцированном аутовоспалительном синдроме, проявляющемся рецидивами лихорадки, миалгии и артралгии [66].

Применение колхицина в кардиологии

В последние годы большой интерес вызывает применение колхицина в лечении и профилактике широкого спектра заболеваний сердечно-сосудистой системы — идиопатического рецидивирующего перикардита, постперикардотомного синдрома (ППС), фибрилляции предсердий и кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда — ИМ, инсульт), связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [67–69].

Перикардит

Острый рецидивирующий перикардит и ППС — частые заболевания перикарда, которые могут приводить к угрожающим жизни осложнениям: констриктивному перикардиту и тампонаде сердца [70]. Развитие этой патологии связывают со сложным взаимодействием инфекции, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [71].

По данным РКИ [72–80] и их метаанализа [81], лечение колхицином пациентов с острым (COPEImazio, ICAPImazio), рецидивирующим перикардитом (COREImazio, CORPImazio 2) и ППС (COPPSImazio, COPPSImazio 2) ассоциируется со снижением частоты рецидивов перикардита [отношение шансов (ОШ) 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44–0,74], частоты повторной госпитализации и длительности симптомов в течение 72 ч (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,18–0,60 и ОШ 0,43; 95% ДИ 0,34–0,54 соответственно). Значение NNT (Number Needed to Treat) в отношении предотвращения рецидивов перикардита колеблется от 3 до 5, ППС — 10. Примечательно, что позднее назначение колхицина (≥ 7 дней) не предотвращает развитие ППС. В настоящее время колхицин включен как препарат «первого ряда» в рекомендации Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) по лечению болезней перикарда, в первую очередь у пациентов с признаками активного воспаления: повышение концентрации СРБ, утолщение перикарда (> 3 мм) по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием гадолинием [82–84].

Постоперационная фибрилляция предсердий

Постоперационная фибрилляция предсердий — частое осложнение кардиоторакальной хирургии, развивающееся у 15–50% пациентов и патогенетически связанное с воспалением [85, 86]. В серии исследований и их метаанализе продемонстрирована эффективность колхицина при данной патологии и посткатетерной аблации при фибрилляции предсердий [87].

Атеросклеротическое поражение сосудов

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности [88, 89]. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, особое внимание привлекает ИЛ1 β , роль которого в развитии атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток и др. [90]. При рассмотрении молекулярных механизмов развития воспаления в качестве факторов атерогенеза привлекают внимание данные о способности кристаллов ХС и других «проатерогенных» факторов (нейтрофильные внеклеточные ловушки, гипоксия, ацидоз, нарушение кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу, — atherophone) индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмосомы.

Эффективность колхицина в отношении подавления воспалительного компонента патогенеза атеросклероза и стимулирования «заживления» атеросклеротической бляшки гипотетически может быть связана со следующими основными механизмами [69]:

- снижение экспрессии ИЛ1 β макрофагами и синтеза «провоспалительных» цитокинов, включая ФНО α , ИЛ6, ИЛ8;
- подавление экспрессии L-селектина;
- подавление синтеза протеолитических ферментов (матриксные металлопротеиназы и супероксидные радикалы) лейкоцитами;
- ослабление взаимодействия лейкоцитов и тромбоцитов, инициирующее развитие атеротромбоза;
- стимуляция экспрессии «антивоспалительных» медиаторов (ИЛ10, ТФР β);
- подавление пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, остеоцитов, ведущих к утолщению, деформации и кальцификации сосудистой стенки;
- усиления образования «антивоспалительных» M2-макрофагов и подавления «провоспалительных» M1-макрофагов.

Эффективность профилактического приема колхицина в отношении снижения риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [91] и острым коронарным синдромом, включая ИМ, продемонстрирована во многих исследованиях [92, 93]. По данным РКИ LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), у пациентов со стабильной ИБС прием колхицина (0,5 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией приводит к снижению частоты кардиоваскулярных катастроф [94]. В других недавних исследованиях было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом терапия колхицином приводит к уменьшению объема коронарных бляшек (маркер нестабильности бляшки и предиктор кардиоваскулярных осложнений) [95], а также размера зоны ИМ [96]. Особый интерес вызывают результаты

РКИ COLCOT (CoLchicine Cardiovascular Outcomes Trial) [97], в которое было включено 4755 пациентов, перенесших ИМ (в течение 30 дней); из них 2366 пациентов получали колхицин (0,5 мг/сут) и 2379 – ПЛ. Первичными конечными точками исследования были кардиоваскулярная летальность, остановка сердца, ИМ, инсульт, срочная госпитализация, потребовавшая коронарной реваскуляризации. Частота кардиоваскулярных осложнений (первичная конечная точка) в группе пациентов, получавших колхицин (5,5%), была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (7,1%) [отношение рисков (ОР) 0,77; $p=0,02$]. Отмечено также снижение риска кардиоваскулярной летальности (ОР 0,84), инсульта (ОР 0,26) и потребности в коронарной реваскуляризации (ОР 0,50). Частота развития диареи в сравниваемых группах достоверно не различалась (9,7% против 8,9%; $p=0,35$), однако пневмония чаще имела место у пациентов в группе колхицина (0,9%), чем у получавших ПЛ (0,4%; $p=0,03$). По мнению авторов, снижение частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших ИМ, на фоне лечения колхицином в целом выражено к той же степени, как и на фоне лечения моноклональными антителами к ИЛ1 β – канакинумабом – в РКИ CANTOS (CANakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Study), в которое были включены пациенты с ИБС [98]. Однако, по данным пилотного РКИ LoDoCo-MI, у пациентов, перенесших острый ИМ, существенного противовоспалительного эффекта (снижение концентрации СРБ) на фоне лечения колхицином по сравнению с ПЛ не отмечено [99].

В настоящее время запланировано несколько РКИ, в том числе LoDoCo-II, COACS (CoLchicine for Acute Coronary Syndrome), Clear-Synergy (CoLchicine and Spiroronolactone in patients with STEM/SYNERGY Stent Registry) и CONVINCe (Colchicine for Prevention of Vascular Inflammation in Non-cardio Embolic Stroke), в которых планируется оценить протективное действие колхицина в отношении кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом [100, 101].

Представляют интерес материалы наблюдательных исследований, касающихся длительного применения кол-

хицина при подагре, для которого характерно увеличение риска кардиоваскулярных осложнений [102–105]. Установлено, что прием колхицина ассоциируется со снижением частоты кардиоваскулярных катастроф у этой категории пациентов [106, 107]. Интересно, что, по данным РКИ CANTOS, применение канакинумаба у пациентов с ИБС приводит к снижению частоты не только кардиоваскулярных осложнений, но и атак подагрического артрита, независимо от динамики уровня мочевой кислоты в сыворотке [107]. Эти данные убедительно подтверждают существование патогенетической связи между ИЛ1-зависимым воспалением, индуцированным кристаллами МУН при подагрическом артрите и кристаллами ХС при атеросклеротическом поражении сосудов.

В целом, можно констатировать, что благодаря расшифровке (хотя и не исчерпывающей) потенциальных «молекулярных» механизмов регуляции аутовоспаления при ИВЗ, интерес к колхицину существенно возрос и способствовал расширению показаний для его применения в медицине. В то же время узкое «терапевтическое окно», возможность развития тяжелых НЛР и потенциально смертельных осложнений при передозировке препарата [108], большое число нежелательных лекарственных взаимодействий, низкая эффективность или отсутствие эффекта при широком круге моногенных и полигенных аутовоспалительных заболеваний [109] стимулировали разработку инновационных противовоспалительных препаратов, селективно блокирующих инфламасома-зависимый синтез ИЛ1 β и других медиаторов воспаления [8, 110].

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 / REFERENCES

1. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* 2007;83(978):251-60. doi: 10.1136/pgmj.2006.052688
2. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716-24. doi: 10.1038/ni.3731
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(8):832-42. doi: 10.1038/ni.3777
4. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:1242-8. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
5. Kahlenberg JM, Kang I. Clinicopathologic significance of inflammasome activation in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2019 Sep 28. doi: 10.1002/art.41127
6. 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
7. Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):98-107. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000406 [Nasonov EL. New directions of pharmacotherapy of immune-inflammatory rheumatic diseases. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):98-107. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000406 (In Russ.)].
8. Hernandez-Santana YE, Giannoudaki E, Leon G, et al. Current perspectives on the interleukin-1 family as targets for inflammatory disease. *Eur J Immunol.* 2019;49(9):1306-20. doi: 10.1002/eji.201848056
9. Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, et al. Colchicine: an old wine in a new bottle? *Antiinflamm Antiallerg Agents Med Chem.* 2013;12:14-23. doi: 10.2174/1871523011312010004
10. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013

11. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/138161282466618012
12. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
13. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:633-52. doi: 10.1038/nrd3800
14. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
15. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77 [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 (In Russ.)].
16. Stack J, Ryan J, McCarthy G. Colchicine: New Insight to an old drug. *Am J Ther*. 2015;22(5):e151-157. doi: 10.1097/01.mjt.0000433937.07244.e1
17. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
18. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev*. 2010;233(1):218-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x
19. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36(10):1465-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017
20. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med*. 1987;17:301-4. doi: 10.1111/j.1445-5994.1987.tb01232.x
21. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060-8. doi: 10.1002/art.27327
22. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
23. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
24. 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.)].
25. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2429-32.
26. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974;17:609-14. doi: 10.1002/art.1780170517
27. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci*. 2006;11:104-7.
28. Roddy E, Mallen CD; CONTACT trial authors. Naproxen or low-dose colchicine for gout flares in primary care? Response to: 'Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care' by Parperis et al. *Ann Rheum Dis*. 2019 Dec 4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216671
29. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32:2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
30. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609 [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609 (In Russ.)].
31. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases – beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):592-602. doi: 10.1038/s41584-018-0078-5
32. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360
33. Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-52. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752 [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-52. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752 (In Russ.)].
34. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142
35. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800
36. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
37. Conway R, McCarthy GM. Calcium-containing crystals and osteoarthritis: an unhealthy alliance. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(3):13. doi: 10.1007/s11926-018-0721-9
38. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2847-53. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3
39. McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, et al. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(5):612-9. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.901
40. Ghouri A, Conaghan PG. Treating osteoarthritis pain: recent approaches using pharmacological therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):124-9.
41. Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. *F1000Res*. 2019 Jun 21;8. doi: 10.12688/f1000research.18831.1
42. Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):80-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000567
43. Ezen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol*. 2017;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253
44. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, et al. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):89-97. doi: 10.1038/clpt.2013.148

45. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):224. doi: 10.1186/s13023-019-1201-7
46. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
47. Ozaltin F, Bilginer Y, Güllan B, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):969-74. doi: 10.1007/s10067-014-2598-y
48. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):482-6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.021
49. Manthiram K, Lapidus S, Edwards KC. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):493-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000418
50. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):29-36. doi: 10.1007/s00296-018-4105-2
51. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Briq R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):471-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.005
52. Dusser P, Hengten V, Neven B, Kone-Paut I. Is colchicine an effective treatment in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):406-11. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.017
53. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, et al. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):11-7. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2
54. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:107-19. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3
55. Алекберова ЗС. Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):5-8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-1-4 [Alekbérova ZS. Silk Road disease: From legends to the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):5-8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-1-4 (In Russ.)].
56. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202 [Alekbérova ZS. Behcet's disease (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202 (In Russ.)].
57. Gul A. Pathogenesis of Behcet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-8. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8. Epub 2015 Jun 12.
58. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):752-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008
59. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
60. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-41. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141 [Lisitsyna TA, Alekbérova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-41. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141 (In Russ.)].
61. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behcet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):191-7. doi: 10.1007/s10067-016-3506-4
62. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:1365-9.
63. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010;33:E189-95. doi: 10.25011/cim.v33i3.13725
64. Robinson KP, Chan JJ. Colchicine in dermatology: A review. *J Dermatol*. 2018;59(4):278-85. doi: 10.1111/ajd.12795
65. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-6. doi: 10.1111/bjd.15896
66. Kuemmerle-Descener JB, Schock AL, Nansmann S, Benseler SM. Colchicine: an effective treatment option for unclassified autoinflammatory disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7473
67. Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1817-25. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.726
68. Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:262-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
69. Nidorf SM, Thompson PL. Why colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: an overview. *Clin Ther*. 2019;41(1):41-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.016
70. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. European Society of C 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
71. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):90-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.005
72. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9936):2232-7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
73. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-23. doi: 10.1001/jama.2014.11026
74. Izadi Amoli A, Bozorgi A, HajHossein Talasaz A, et al. Efficacy of colchicine versus placebo for the treatment of pericardial effusion after open-heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2015;170(6):1195-201. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.020
75. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, et al. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz*. 2002;27(8):791-4. doi: 10.1007/s00059-002-2376-5
76. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1987-91. doi: 10.1001/archinte.165.17.1987
77. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the Colchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112(13):2012-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738

78. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, et al. Colchicine for the prevention of the post-pericardiotomy syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehq319
79. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-14. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359
80. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Investigators I. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-8. doi: 10.1056/NEJMoa1208536
81. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):207. doi: 10.1186/s12872-019-1190-4
82. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013;34:1186-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs372
83. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation* 2011;124:1830-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026070
84. Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis – a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:530-44. doi: 10.1038/nrcardio.2014.100
85. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:63-6. doi: 10.1038/s41577-018-0098-z
86. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:733-44. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8
87. Devereux SG, Vrachatis DA, Angelidis C, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2019;41(1):21-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.008
88. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
89. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: prospects for anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)].
90. Libby PJ. A interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
91. Fiolet ATL, Nidorf SM, Mosterd A, Cornel JH. Colchicine in stable coronary artery disease. *Clin Ther*. 2019;41(1):30-40. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.09.011
92. Vaidya K, Martinez G, Patel S. The role of colchicine in acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2019;41(1):11-20. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.07.023
93. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. In: Hemkens LG, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
94. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
95. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovascular Imaging* 2017 Oct 14. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013
96. Devereux SG, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132:1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
97. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
98. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
99. Hennessy T, Soh L, Bowman M, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62-9. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
100. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al; LoDoCo2 Investigators. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2019;218:46-56. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.011
101. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019;8(8). doi: 10.3390/jcm8081109
102. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1162-4. doi: 10.1136/ard.2009.122770
103. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2251-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket293
104. Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):111-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes169
105. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
106. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
107. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-42. doi: 10.7326/M18-1167
108. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(5):407-14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348
109. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
110. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477-89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0

Алекберова З.С. <https://orcid.org/0000-0002-6619-718X>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой

Муханов В.В.¹, Рыбников А.В.¹, Попкова Т.В.², Макаров М.А.²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А2

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹28, Orekhovy Boulevard, Moscow 115682; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Виктор Викторович Муханов;
victormukhanov@mail.ru

Contact:
Viktor Mukhanov;
victormukhanov@mail.ru

Поступила 18.02.2020

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. Особое место в спектре поражений суставов у пациентов с СКВ занимает остеонекроз (ОН), который рассматривается как тяжелое осложнение заболевания. Достиженные в последнее время успехи в диагностике и лечении СКВ, значительное повышение выживаемости пациентов диктуют необходимость поддержания адекватного качества жизни больных. При ОН тазобедренных суставов (ТБС) тотальное эндопротезирование (ТЭ) является основным методом хирургической коррекции, позволяющим контролировать боль, улучшить качество жизни и функциональную способность пациентов. Несмотря на довольно длительную историю применения данного метода, проблема оценки долгосрочных результатов ТЭ ТБС и частоты развития послеоперационных осложнений у пациентов с СКВ до конца не изучена.

Ключевые слова: системная красная волчанка; остеонекроз; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Для ссылки: Муханов ВВ, Рыбников АВ, Попкова ТВ, Макаров МА. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):191-197.

HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mukhanov V.V.¹, Rybnikov A.V.¹, Popkova T.V.², Makarov M.A.²

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. A special place in the spectrum of joint injuries in patients with SLE is occupied by osteonecrosis (ON) that is considered as a severe complication of the disease. Recent advances in the diagnosis and treatment of SLE and a considerable increase in patient survival rates necessitate maintenance of the adequate quality of life for patients. In hip ON, total arthroplasty is the main method for surgical correction, which makes it possible to control pain and to improve quality of life and functional ability in patients. Despite the rather long history of applying this method, the problem of assessing the long-term results of total hip arthroplasty and the incidence of postoperative complications in patients with SLE has not been fully investigated.

Keywords: systemic lupus erythematosus; osteonecrosis; total hip arthroplasty.

For reference: Mukhanov VV, Rybnikov AV, Popkova TV, Makarov MA. Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;58(2):191-197 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-191-197

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 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 персонализацию терапии [3, 4]. У большинства больных в качестве первых симптомов СКВ выступают различные скелетно-мышечные проявления [1]; на протяжении всей жизни примерно 95% пациентов с СКВ имеют поражение суставов [5].

Особое место в спектре поражений суставов у пациентов с СКВ занимает остеонек-

роз (ОН; аваскулярный некроз), который рассматривается как тяжелое осложнение заболевания (табл. 1). При гистологическом исследовании ОН представляет собой костный некроз с захватом костного мозга, последующей секвестрацией и развитием остеосклероза. Частота тяжелого ОН, проявляющегося выраженной болью в пораженном суставе, ведущей к нарушению качества жизни и к инвалидности, колеблется от 4 до 15% [14–16], а «бессимптомный» ОН по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляется более чем у 40% пациентов [17]. Нередко у пациентов с СКВ развивается мультифокальный ОН. В 90% случаев ОН тазобедренного сустава (ТБС) у больных СКВ бывает двусторонним [17].

Патофизиологические механизмы, ведущие к развитию ОН при СКВ, до конца не ясны и, вероятно, связаны с комплексным взаимодействием факторов внешней среды

(травма), генетических, метаболических и иммунологических нарушений [18–20]. К ним относят увеличение «внутрикостномозгового» давления, сосудистую окклюзию субхондральной кости, связанную с гиперкоагуляцией, жировой эмболией, нарушением свойств эритроцитов (серповидно-клеточная анемия), «остеоотоксическим» действием алкоголя и лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК). Хотя применение ГК является доказанной причиной развития ОН, его частота при СКВ выше, чем при других заболеваниях, для лечения которых применяются ГК, в том числе в высоких дозах [21]. Это свидетельствует о том, что ГК не единственный фактор, обуславливающий возникновение ОН при СКВ.

Данные систематического обзора и метаанализ большого числа исследований позволили выделить очень широкий спектр факторов риска (ФР) и «протективных» факторов ОН при СКВ (табл. 2) [22]. Рассмотрим основные из них.

Установлено, что развитие ОН при СКВ ассоциируется с общей кумулятивной дозой ГК [16, 23], более высокой средней суточной дозой ГК [17, 24, 25] и разовой дозой ГК [13, 26–30]. Однако кумулятивная месячная доза не ассоциировалась с развитием ОН при СКВ [10, 12, 31, 32]. В то же время выявлена связь между применением пульс-терапии ГК и ОН [12, 32, 33]. Развитие синдрома Кушинга также являлось ФР ОН при СКВ [34, 35].

Наряду с применением ГК риск развития ОН при СКВ был связан с отдельными клиническими проявлениями заболевания, в том числе с поражением сустава [36, 37], нейропсихическими нарушениями [11, 38–40], феноменом Рейно [16, 23, 41], артериальной гипертензией

[42–44], серозитом (перикардитом и/или плевритом) [12, 42, 43], поражением почек [34, 35, 45, 46], активностью заболевания (индекс SLEDAI ≥ 8 баллов) в течение года, предшествующего клиническому диагнозу ОН [29].

Обнаружение антител к кардиолипину (аКЛ) и антител к $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ -ГПИ) в целом не коррелирует с развитием ОН, хотя IgM аКЛ чаще обнаруживаются при СКВ с ОН, чем без ОН [12, 47]. В одном исследовании описана ассоциация ОН с дефицитом витамина D [29].

Прием гидроксихлорохина (ГХ) не влиял на развитие ОН [9, 48]. Среди иммуносупрессивных препаратов наиболее достоверная ассоциация отмечена с приемом циклофосфамида [38, 49].

Таким образом, прием ГК является достоверным ФР развития ОН при СКВ, но механизмы патогенеза «глюкокортикоидного» ОН до конца не ясны. Полагают, что они могут быть связаны с внутрикостной гипертрофией остеоцитов и замещением костного мозга жировой тканью, что приводит к повышению костномозгового давления, нарушающего внутрикостную перфузию, и/или с нарушением метаболизма липидов, обуславливающим формирование жировых микроэмболов, которые блокируют кровоток в субхондральных сосудах [20].

В то же время при длительном (>10 лет) динамическом наблюдении с использованием МРТ-признаков развития ОН у пациентов с СКВ, получавших низкие или умеренные (<30 мг/сут) дозы ГК, не выявлено [50]. Примечательно, что прием ГХ, обладающего благоприятными антитромботическим и метаболическим эффектами, приводящими к снижению риска необратимых органических повреждений [51], не влиял на частоту развития ОН при СКВ.

Имеются данные о развитии ОН у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом, не получавших ГК [52], и у пациентов с мультифокальным ОН на фоне гиперпродукции антифосфолипидных антител (аФЛ) и других нарушений, ассоциирующихся с развитием тромбофилии [53–56]. Это свидетельствует о потенциальном значении аФЛ, индуцирующих развитие микротромбозов сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости, в генезе этой патологии. В недавних исследованиях было показано, что развитие ОН при СКВ ассоциируется с мужским полом, приемом высоких доз ГК (ОШ 10,25; 95% ДИ 3,00–48,38) и высокими значениями так называемого «аФЛ-индекса» (≥ 30 ; ОШ 5,12; 95% ДИ 1,18–29,79) [57], который включает положительные результаты определения IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta 2$ -ГПИ, IgG/IgM фосфатидилсерин-зависимых антител к протромбину и кардиоваскулярные ФР (гиперлипидемию и артериальную гипертензию) [58].

Связь между развитием ОН и применением иммуносупрессантов [49, 59] может быть обусловлена цитотоксическим эффектом этих препаратов в отношении остеобластов, но более вероятно отражает вклад воспалительной и иммунологической активности СКВ в патогенез ОН. Действительно, прием иммуносупрессивных препаратов не является независимым ФР ОН при СКВ, хотя некоторые исследователи отметили связь ОН ($p=0,046$) с их использованием при многофакторном анализе [23] с поправкой на прием ГК [48].

По данным недавнего метаанализа (всего 1119 пациентов с СКВ) [60], развитие ОН при СКВ ассоциируется с высокой активностью заболевания ($p=0,002$) и лечением

Таблица 1 Частота ОН при СКВ по данным литературы

Авторы, источник	Число пациентов	Частота ОН, %
Y. Yang и соавт. [6]	617	6
M.A. Mont и соавт. [7]	744	13
R.P. Gontero и соавт. [8]	158	9,5
Y.B. Joo и соавт. [9]	25 358	3,3
J. Lee и соавт. [10]	1015	6,9
W. Kunyakhm и соавт. [11]	736	8,8
M. Sayarlioglu и соавт. [12]	868	6
J. Al Saleh и соавт. [13]	126	8,7
D.D. Gladman и соавт. [14]	1729	13,5

Таблица 2 ФР ОН при СКВ [22]

ФР	ОШ (95% ДИ)
Пульс-терапия	1,79 (1,31–2,46)
Поражение суставов	1,5 (1,04–2,46)
Нейропсихиатрические проявления	2,03 (1,52–2,72)
Феномен Рейно	1,28 (1,06–1,54)
Артериальная гипертензия	1,76 (1,49–2,08)
Серозит (перикардит и/или плеврит)	1,69 (1,24–2,26)
Поражение почек (протеинурия >0,5 г/сут, и/или активный мочевой осадок, и/или креатинин >1,4 мг%, и/или волчаночный нефрит по данным биопсии)	1,7 (1,32–2,19)
Прием иммуносупрессивных препаратов	2,7 (1,02–8,8)

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

иммуносупрессивными препаратами ($p=0,0001$), в то время как прием антималярийных препаратов ассоциировался со снижением риска ОН ($p=0,01$). Последнее отличается от данных других авторов [9, 48] и, вероятно, связано с большим числом пациентов, включенных в метаанализ.

В последние годы частота тотального эндопротезирования (ТЭ) тазобедренного сустава (ТБС) у больных СКВ быстро растет [61, 62]. По данным С.Н. Chen и соавт. [63], у пациенток с СКВ потребность в ТЭТБС была выше, чем у лиц без СКВ ($p<0,001$), особенно у лиц молодого возраста ($p=0,001$). Следует подчеркнуть, что в последние годы основным показанием к ТЭТБС у пациентов с СКВ стано-

вится не ОН, а остеоартрит (ОА) [64, 65]. Данные, касающиеся результатов ТЭТБС при СКВ, суммированы в табл. 3.

Хотя ТЭТБС является эффективным методом лечения, обеспечивающим улучшение функциональной способности и качества жизни пациентов с СКВ, появляется все больше сообщений, что пациенты с СКВ имеют повышенный риск развития послеоперационных осложнений, особенно в период госпитализации. СКВ является независимым ФР неблагоприятного исхода ТЭ, включая повышение уровня послеоперационной летальности [73, 77, 78]. В то же время данные литературы, посвященной этому во-

Таблица 3 Иходы ТЭТБС при СКВ

Авторы, источник	Число больных	Соотношение мужчины: женщины	Средний возраст, годы	НHS до операции/ после операции	Осложнения/ревизии	Летальность
Y. Kang и соавт. [66]	28	5:19	38,8	33,0/84,3	Осложнения (11,1%): асептический длительный дренаж послеоперационной раны – 1 септический длительный дренаж послеоперационной раны, купированный антибиотикотерапией, – 1 инфекция урогенитального тракта – 1 Ревизии – 0	12,5%: геморрагический инсульт через 18 мес – 1 пневмония и инфаркт миокарда через 24 мес – 1 инфаркт миокарда через 60 мес – 1
K. Issa и соавт. [67]	60	7:37	42	44/87	Осложнения (1,7%): волчаночный плеврит – 1 Ревизии (1,7%): асептическая нестабильность – 1	–
T. Shigemura и соавт. [68]	14	2:9	35,2	37,4/94,5	Осложнения (21%): вывих компонента эндопротеза – 2 паралич малоберцового нерва – 1 Ревизии (14,3%): смещение полиэтиленового вкладыша – 1 остеолиз и смещение полиэтиленового вкладыша – 1	–
H. Ito и соавт. [69]	25	–	–	–/84,3	Осложнения – 0 Ревизии (4,0%): асептическая нестабильность эндопротеза – 1	–
Y.W. Chen и соавт. [70]	17	1:13	29,8	50,7/95,5	Осложнения (35%): поверхностная раневая инфекция – 1 вывих – 1 боль в паху – 1 износ полиэтиленового вкладыша – 3 Ревизии – 0	–
M.R. Brinker и соавт. [71]	8	1:5	38,9	53,1/83,5	Осложнения – 0 Ревизии – 0	16,7% Причины не описаны
C. K. Low и соавт. [72]	10	1:5	31,2	–	Осложнения (20%): парез седалищного нерва – 1 асептическая нестабильность – 1 Ревизии – 0	–
A.D. Hanssen и соавт. [73]	29	3:20	44	–	Осложнения (44,9%): замедленное заживление послеоперационной раны – 5 поверхностная раневая инфекция – 4 обострения СКВ – 2 гематомы послеоперационной раны – 2 реакции на трансфузию – 2 тромбоцитопения – 1 психоз – 1 вывих компонента эндопротеза – 1 инфекция урогенитального тракта – 1 Ревизии – 0	30,4%: сепсис – 1 ХПН – 1 инсульт – 1 инфаркт миокарда – 1 внутрилегочное кровотечение – 1 обострение СКВ – 1 случай не описан – 1

Продолжение табл 3

Авторы, источник	Число больных	Соотношение мужчины: женщины	Средний возраст, годы	NHS до операции/ после операции	Осложнения/ревизии	Летальность
P.G. Chen и соавт. [74]	23	1:13	32,8	54,9/91,3	Осложнения (8,7%): вывих – 1 нестабильность вертлужного компонента – 1 Ревизии (8,7%): в связи с вывихом – 1 в связи с нестабильностью вертлужного компонента – 1	14,3%: СКВ и инфекции – 2
J. Merayo-Chalico и соавт. [75]	43	36:7	34,4	–	Осложнения (21%): немедленные – 17 поздние – 4 гематома послеоперационной раны – 4 кровотечение на фоне превышенных доз антикоагулянтов – 1 инфекции урогенитального тракта – 3 посттрансфузионные осложнения – 8 инфекция мягких тканей – 1 Ревизии – 0	–
J.E. Roberts и соавт. [76]	58	13:45	52	–	Осложнения: падения после операций – 10,3% тромбозы глубоких вен – 5,2% острая почечная недостаточность – 8,6% раневые инфекции – 6,9% аритмия – 1,7% послеоперационные переломы – 3,4% вывих эндопротеза – 8,6% длительный дренаж послеоперационной раны – 5,2% послеоперационные головные боли на фоне спинально-эпидуральной анестезии – 3,4% Ревизии (5,2%)	–

Примечание. NHS (Harris Hip Score) – Шкала Харриса для оценки функции ТБС.

просу, противоречивы. В нескольких исследованиях было показано увеличение риска развития послеоперационных осложнений и повышение уровня смертности у пациентов с СКВ [61, 66, 75, 79–81], в то время как в других работах подобной связи выявлено не было [82–84]. По данным российских авторов, которые проанализировали результаты ТЭ у 1059 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, включая ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилит, СКВ и другие системные заболевания соединительной ткани, а также ОА, перипротезные нагноения были выявлены у 0,84% пациентов, чаще при ревматоидном артрите (2,17%), чем при ювенильном идиопатическом артрите (0,8%) и ОА (0,28%) [85]. Имеются данные о том, что независимыми ФР периоперационных осложнений были возраст ≥ 45 лет ($p=0,001$), СКВ в сочетании с другими системными заболеваниями соединительной ткани ($p=0,029$), лихорадка ($p=0,030$), наличие антител к двуспиральной ДНК ($p=0,043$) и индекс повреждения (SLICC/ACR) ≥ 3 ($p=0,008$) [86]. По данным другого исследования, наличие СКВ ассоциировалось со значительно более высоким риском инфицирования имплантата (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,28–2,97) и необходимостью переливания крови (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,25–1,43) [87]. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота интраоперационных перипротезных переломов при СКВ (6,8%), была выше, чем при ревматоидном артрите (4,7%) и ОА (2,5%) [88].

Достигнутые в последнее время успехи в диагностике и лечении СКВ, значительное повышение выживаемости

пациентов диктуют необходимость поддержания адекватного качества жизни больных. При ОН ТБС ТЭ является основным методом хирургической коррекции, позволяющим контролировать боль, улучшить качество жизни и функциональную способность пациентов.

Учитывая тот факт, что пациентам с ревматическими заболеваниями, в частности с СКВ, ТЭТБС проводится в достаточно молодом возрасте, очень важным является выбор эндопротеза, позволяющего сохранять клиническую эффективность в течение как можно более длительного периода времени и облегчить проведение ревизионной операции. В последнее время предпочтение отдается ТЭ без применения костного цемента. Тем не менее, несмотря на довольно длительную историю применения данного метода, проблема оценки долгосрочных результатов ТЭ и частоты развития послеоперационных осложнений у пациентов с СКВ остается до конца не изученной.

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 / REFERENCES

- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- 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 Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41 (In Russ.)].
- 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
- 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.0000000000000000
- Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, et al. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000172. doi: 10.1136/lupus-2016-000172
- Yang Y, Kumar S, Lim LS, et al. Risk factors for symptomatic avascular necrosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2015;42:2304-9. doi: 10.3899/jrheum.150464
- Mont MA, Pivec R, Banerjee S, et al. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: meta-analysis and systematic literature review. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1506-12.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036
- Gontero PR, Bedoya ME, Benavente E, et al. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Clin*. 2015;11:151-5. doi: 10.1016/j.reuma.2014.05.006
- Joo YB, Sung YK, Shim JS, et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study. *Rheumatol Int*. 2015;35:879-86. doi: 10.1007/s00296-014-3147-3
- Lee J, Kwok SK, Jung SM, et al. Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus*. 2014;23:39-45. doi: 10.1177/0961203313512880
- Kunyakham W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, et al. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30:152-7.
- Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32:177-82. doi: 10.1007/s00296-010-1597-9
- Al Saleh J, El Sayed M, Salah N, et al. Predictors of avascular necrosis of the hip in Emiratis patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt J Immunol*. 2010;17:29-40.
- Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2018;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012
- Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25:13-24. doi: 10.1385/CRIAI.25:1:13
- Prasad R, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in SLE: a nested case-control study of inception patients. *Lupus*. 2007;16:157-62. doi: 10.1177/0961203306075771
- Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1145-8. doi: 10.1136/ard.60.12.1145
- Jones LC, Mont MA. Osteonecrosis (avascular necrosis of bone) [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018. Mar 21 [cited 2018 Apr 22]. Available at: www.uptodate.com/contents/osteonecrosis-avascular-necrosis-of-bone
- Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, et al. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop*. 2015 Sep 18;6(8):590-601. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590
- Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8:201-9. doi: 10.1007/s12178-015-9277-8
- Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:2715-24. doi: 10.1007/s11999-010-1292-x
- Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1462-76. doi: 10.3899/jrheum.170837
- Gladman DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V, et al. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:761-5.
- Gurion R, Yang H, Li H. Risk factors for the development of avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus patients [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2013;65:S536-7.
- Houssiau FA, N'Zesuseu Toukap A, Depresseux G, et al. Magnetic resonance imaging-detected avascular osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol*. 1998;37:448-53. doi: 10.1093/rheumatology/37.4.448
- Castro TC, Lederman H, Terreri MT, et al. The use of joint-specific and whole-body MRI in osteonecrosis: a study in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Br J Radiol*. 2011;84:621-8. doi: 10.1259/bjr/34972239
- Dimant J, Ginzler EM, Diamond HS, et al. Computer analysis of factors influencing the appearance of aseptic necrosis in patients with SLE. *J Rheumatol*. 1978;5:136-41.
- Faezi ST, Hoseinian AS, Paragomi P, et al. Non-corticosteroid risk factors of symptomatic avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Mod Rheumatol*. 2015;25:590-4. doi: 10.3109/14397595.2014.987366
- Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:239-44. doi: 10.1177/0961203307076771
- Hagiwara S, Nakamura J, Watanabe A, et al. Corticosteroids and low bone mineral density affect hip cartilage in systemic lupus erythematosus patients: Quantitative T2 mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:1524-31. doi: 10.1002/jmri.24953
- Migliarese S, Picillo U, Ambrosone L, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1994;3:37-41. doi: 10.1177/096120339400300108
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1998;37:895-900. doi: 10.1093/rheumatology/37.8.895
- Aranow C, Zelicof S, Leslie D, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:2318-22. doi: 10.1016/S0883-5403(97)90075-9
- Weiner ES, Abeles M. Aseptic necrosis and glucocorticosteroids in systemic lupus erythematosus: a reevaluation. *J Rheumatol*. 1989;16:604-8.
- Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, et al. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:654-62.
- Massardo L, Jacobelli S, Leissner M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1992;1:401-5. doi: 10.1177/096120339200100610
- Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res*. 1995;8:137-45. doi: 10.1002/art.1790080305

38. Fernandes EG, Guissa VR, Saviolli C, et al. Osteonecrosis of the jaw on imaging exams of patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:3-15. doi: 10.1590/S0482-50042010000100002
39. Griffiths ID, Maini RN, Scott JT. Clinical and radiological features of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:413-22. doi: 10.1136/ard.38.5.413
40. Li X, Ren Q, Chen Z, et al. Risk factors for avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus [abstract]. *Int J Rheum Dis*. 2013;16 Suppl 1:1-48.
41. Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. *Arch Intern Med*. 1978;138:750-4. doi: 10.1001/arch-inte.1978.03630290052018
42. Smith FE, Sweet DE, Brunner CM, Davis JS 4th. Avascular necrosis in SLE. An apparent predilection for young patients. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:227-32. doi: 10.1136/ard.35.3.227
43. Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:345-9. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181ba3423
44. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, et al. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1985;79:596-604. doi: 10.1016/0002-9343(85)90057-9
45. Klippel JH, Gerber LH, Pollak L, Decker JL. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. Silent symmetric osteonecrosis. *Am J Med*. 1979;67:83-7. doi: 10.1016/0002-9343(79)90077-9
46. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, et al. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:672-6. doi: 10.1136/ard.48.8.672
47. Sheikh JS, Retzinger GS, Hess EV. Association of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus with abnormalities of fibrinolysis. *Lupus*. 1998;7:42-8. doi: 10.1191/096120398678919732
48. Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. *Am J Orthop*. 1998;27:352-4.
49. Calvo-Alen J, McGwin G, Toloza S, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:785-90. doi: 10.1136/ard.2005.040428
50. Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, et al. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:13-8.
51. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Feb 7. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
52. Seleznick MJ, Silveira LH, Espinoza LR. Avascular necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol*. 1991;18:1416-7.
53. Crome CR, Rajagopalan S, Kuhan G, Fluck N. Antiphospholipid syndrome presenting with acute digital ischaemia, avascular necrosis of the femoral head and superior mesenteric artery thrombus. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006731
54. Lykissas MG, Gelalis ID, Kostas-Agnantis IP, et al. The role of hypercoagulability in the development of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Rev (Pavia)*. 2012;4(2):e17. doi: 10.4081/or.2012.e17
55. El-Gendy H, El-Gohary RM, Mahfouz S, et al. Multifocal avascular necrosis in a patient with refractory immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies; case report and review of literature. *Platelets*. 2019;30(5):664-71. doi: 10.1080/09537104.2018.1535701
56. Cecchi I, Perez Sanchez L, Sciascia S, Roccatello D. Multifocal avascular osteonecrosis despite appropriate anticoagulation therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi: 10.1136/bcr-2018-225532
57. Hisada R, Kato M, Ohnishi N, et al. Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):645-9. doi: 10.1093/rheumatology/key365
58. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):504-12. doi: 10.1002/art.33340
59. Yang XY, Xu DH. MDR1(ABCB1) gene polymorphisms associated with steroid induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus. *Pharmazie*. 2007;62:930-2.
60. Zhang K, Zheng Y, Jia J, et al. Systemic lupus erythematosus patients with high disease activity are associated with accelerated incidence of osteonecrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):5-11. doi: 10.1007/s10067-017-3820-5
61. Kasturi S, Goodman S. Current perspectives on arthroplasty in systemic lupus erythematosus: rates, outcomes, and adverse events. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(9):59. doi: 10.1007/s11926-016-0608-6
62. Kennedy JW, Khan W. Total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:475489. doi: 10.1155/2015/475489
63. Chen CH, Hsu CW, Lu MC. Risk of joint replacement surgery in Taiwanese female adults with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):314. doi: 10.1186/s12891-019-2698-6
64. Mukherjee S, Culliford D, Arden N, Edwards C. What is the risk of having a total hip or knee replacement for patients with lupus? *Lupus*. 2015;24:198-202. doi: 10.1177/0961203314547894
65. Mertelsmann-Voss C, Lyman SL, Pan T, et al. Arthroplasty rates are increased among us patients with systemic lupus erythematosus: 1991–2005. *J Rheumatol*. 2014;41:1-8. doi: 10.3899/jrheum.130617
66. Kang Y, Zhang Z, Zhao X, et al. Total hip arthroplasty for vascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus: a midterm follow-up study of 28 hips in 24 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23:73-9. doi: 10.1007/s00590-012-0939-6
67. Issa K, Naziri Q, Rasquinha VJ, et al. Outcomes of primary total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus with a proximally-coated cementless stem. *J Arthroplasty*. 2013;28(9):1663-6. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.024
68. Shigemura T, Kishida S, Iida S, et al. Cementless total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: a study with 10–16 years of follow-up. *Eur Orthopaed Traumatol*. 2013;4(1):15-20. doi: 10.1007/s12570-012-0149-z
69. Ito H, Matsuno T, Hirayama T, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus after medium to long-term follow-up of hip arthroplasty. *Lupus*. 2007;16(5):315-23. doi: 10.1177/0961203307077989
70. Chen YW, Chang JK, Huang KY, et al. Hip arthroplasty for osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999;15(12):697-703. doi: 10.1016/S1010-7940(99)00064-0
71. Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, Galante JO. Primary total hip arthroplasty using noncemented porous-coated femoral components in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 1994;9(5):457-68. doi: 10.1016/0883-5403(94)90091-4
72. Low CK, Lai CH, Low YP. Results of total hip replacement in systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J*. 1991;32(6):391-2.
73. Hanssen AD, Cabanela ME, Michet CJ. Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69:807-14. doi: 10.2106/00004623-198769060-00003

74. Chen PG, Lin CC. Total hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. *J Formosan Med Assoc.* 1987;86(3):299-306.
75. Merayo-Chalico J, Gonzalez-Contreras M, Ortiz Hernandez R, et al. Total hip arthroplasty outcomes: An 18-year experience in a single center: is systemic lupus erythematosus a potential risk factor for adverse outcomes? *J Arthroplasty.* 2017. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.021
76. Roberts JE, Mandl LA, Su EP, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have increased risk of short-term adverse events after total hip arthroplasty. *J Rheumatol.* 2016;43:1498-502. doi: 10.3899/jrheum.151373
77. Lin J-A, Liao C-C, Lee Y-J, et al. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202758
78. Papa MZ, Shiloni E, Vetto JT, et al. Surgical morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Surg.* 1989;157:295-8. doi: 10.1016/0002-9610(89)90554-0
79. Schnaser EA, Browne JA, Padgett DE, et al. Perioperative complications in patients with inflammatory arthropathy undergoing total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31:2286-90. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.023
80. Gholson JJ, Wilkinson BG, Brown TS, et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for complications in total joint arthroplasty. *Iowa Orthop J.* 2018;38:183-90.
81. Mak A. Orthopedic surgery and its complication in systemic lupus erythematosus. *World J Orthop.* 2014;5:38-44. doi: 10.5312/wjo.v5.i1.38
82. Fein AW, Figgie CA, Dodds TR, et al. Systemic lupus erythematosus does not increase risk of adverse events in the first 6 months after total knee arthroplasty. *JCR J Clin Rheumatol.* 2016;22:355-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000435
83. Issa K, Pierce TP, Scillia AJ, et al. Midterm outcomes following total knee arthroplasty in lupus patients. *J Arthroplasty.* 2016;31:655-7. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.049
84. Shah UH, Mandl LA, Mertelsmann-Voss C, et al. Systemic lupus erythematosus is not a risk factor for poor outcomes after total hip and total knee arthroplasty. *Lupus.* 2015;24:900-8. doi: 10.1177/0961203314566635
85. Макаров СА, Павлов ВП. Перипротезное инфицирование после эндопротезирования тазобедренного сустава при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):711-3. doi: 10.14412/1995-4484-2013-711-3 [Makarov SA, Pavlov VP. Periprosthetic infection after endoprosthetic replacement of the hip joint in patients with rheumatoid diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):711-3. doi: 10.14412/1995-4484-2013-711-3 (In Russ.)].
86. Li Z, Du Y, Xiang S, et al. Risk factors of perioperative complications and transfusion following total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2019;28(9):1134-40. doi: 10.1177/0961203319862609
87. Singh JA, Cleveland JD. Lupus is associated with poorer outcomes after primary total hip arthroplasty. *Lupus.* 2019;28(7):834-42. doi: 10.1177/0961203319851573
88. Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):791-6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-791-796 [Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Intraoperative periprosthetic fractures during total hip arthroplasty in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):791-6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-791-796 (In Russ.)].

Муханов В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1645-8377>

Рыбников А.В. <https://orcid.org/0000-00034930-1595>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Взаимосвязь онкологических и ревматических заболеваний

Колтакова А.Д.

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

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

Контакты: Анастасия Дмитриевна Колтакова; koltakova.a.d@gmail.com

Contact: Anastasia Koltakova; koltakova.a.d@gmail.com

Поступила 21.01.2020



Колтакова А.Д. – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – д.м.н. А.М. Лиля)

В обзоре литературы рассмотрены основные элементы взаимосвязи онкологических и ревматических заболеваний, включающие в себя разнообразные паранеопластические синдромы, профиль ревматических заболеваний, ассоциирующихся с развитием онкопатологии, аутоиммунные ревматические синдромы, выявляемые у больных, которые получают противоопухолевую терапию. Актуализирован вопрос необходимости междисциплинарного взаимодействия для углубления понимания патофизиологических механизмов обеих групп заболеваний и улучшения медицинской помощи больным.

Ключевые слова: онкологические заболевания; ревматические заболевания; паранеопластические синдромы. **Для ссылки:** Колтакова А.Д. Взаимосвязь онкологических и ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):198–206.

THE RELATIONSHIP BETWEEN OF CANCERS AND RHEUMATIC DISEASES

Koltakova A.D.

The literature review considers the fundamental elements of a relationship between cancers and rheumatic diseases, including a variety of paraneoplastic syndromes, a profile of rheumatic diseases associated with the development of oncopathology, and autoimmune rheumatic syndromes detected in patients who receive anticancer therapy. Emphasis is placed on the need for interdisciplinary interaction to deepen understanding of the pathophysiological mechanisms of both groups of diseases and to improve medical care for patients.

Keywords: cancers; rheumatic diseases; paraneoplastic syndromes.

For reference: Koltakova AD. The relationship between of cancers and rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):198–206 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-198-206

Аутоиммунные заболевания представляют собой гетерогенную группу болезней, в том числе ревматических, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности с последующей агрессией иммунной системы в отношении собственных тканей организма. Одно из первых описаний сочетания аутоиммунного заболевания – полимиозита (ПМ) – со злокачественным новообразованием было представлено в 1916 г. Н. Kankeleit [1]. В дальнейшем было получено много других клинических и эпидемиологических данных, доказывающих повышенный риск развития неоплазий у пациентов с аутоиммунной патологией. Наличие таких ассоциаций закономерно поставило вопрос о фундаментальных причинах их взаимосвязи.

С одной стороны, новообразование может быть вторичным по отношению к существующей аутоиммунной патологии, что объясняется влиянием хронического воспалительного процесса на туморогенез. Так, воздействие провоспалительных цитокинов и хемокинов может индуцировать повреждение ДНК, приводить к нарушению процессов клеточной дифференцировки, инактивации генов, ответственных за подавление опухолевой трансформации, а также инициировать процессы неоангиогенеза [2, 3]. В частности, это находит свое подтверждение у больных ревматоидным артритом (РА), при котором активный хронический воспалительный процесс ассоциируется с повышением риска возникновения неоплазий и летальности от зло-

качественных новообразований [4]. Обсуждается также влияние длительного применения антиревматических препаратов, которые вносят свой вклад в иммуносупрессию, и в частности повышают риск активизации проонкогенных вирусов [5, 6].

С другой стороны, у части больных клиническая симптоматика аутоиммунного заболевания возникает на фоне существующей неоплазии, что закономерно ставит вопрос о вкладе самого новообразования и проводимой противоопухолевой терапии в дисрегуляцию иммунных механизмов. Известно, что активное вовлечение клеток врожденного и адаптивного иммунитета наблюдается на всех этапах онкогенеза [7]. Так, у онкологических больных диагностируются иммунные нарушения, свойственные аутоиммунным заболеваниям. В первую очередь это антинуклеарные антитела (АНА), которые выявляются при различных видах неоплазий вне зависимости от сопутствующей аутоиммунной патологии [8]. Роль АНА в противоопухолевом ответе может быть связана с активацией антителозависимой цитотоксичности и связывания внеклеточного хроматина, снижающего активность клеток — естественных киллеров (НК-клеток) [9]. При этом значение различных АНА у онкологических больных неоднозначно: так, при колоректальном раке антитела к двуспиральной ДНК выявляются при лучших исходах заболевания, а в случае тимомы — при повышенном риске ее рецидива [10, 11].

Влияние опухолевых клеток на иммуногенез объясняет паранеопластическую природу некоторых форм аутоиммунной патологии, а также успешное их разрешение на фоне противоопухолевой терапии. Развитие паранеопластических синдромов может быть связано как с секреторной активностью опухоли, так и с модификацией иммунного ответа больного. В качестве примера можно привести развитие паранеопластического энцефаломиелита при мелкоклеточной карциноме легкого: опухолевые клетки начинают вырабатывать белок HuD — ELAV (эмбриональный летальный, аномальное зрение, дрозофила) — подобный РНК-связывающий протеин 4-го типа, который в норме экспрессируется только нейронами. Эктопическая экспрессия HuD, в свою очередь, приводит к продукции антинейрональных Hu-антител и экспансии цитотоксических CD8+ лимфоцитов, в результате активности которых повреждается нервная ткань [12]. Другой пример онко-ассоциированного нарушения иммунологической толерантности связан с мутацией генов в клетках опухолевой ткани, которая реализуется, например, при развитии системной склеродермии (ССД), ассоциированной с антителами к полимеразе III. В данном случае в результате мутации полимеразы III происходит выработка иммуногенных пептидов, что приводит к индукции специфических к ней CD4+ Т-клеток и продукции аутоантител [13].

Обращает на себя внимание общность некоторых механизмов развития ревматической и онкологической патологии, что можно продемонстрировать на примере формирования паннуса при РА, когда происходит нарушение созревания и пролиферации фибробластоподобных синовиоцитов, приобретающих агрессивный опухолеподобный фенотип, который повышает их способность к инвазии в окружающий экстрацеллюлярный матрикс. Это приводит к увеличению в покровном слое синовиальной мембраны числа клеточных слоев с 1–2 до 10–20.

При этом в подпокровном слое синовиальной оболочки наблюдается активный процесс неоваскуляризации [14]. Таким образом, процесс формирования паннуса имеет определенное сходство с туморогенезом. Выявление общих патогенетических механизмов этих патологий важно для разработки оптимальных терапевтических программ, что уже нашло свое место в заимствовании некоторых цитостатических и генно-инженерных биологических препаратов из онкологической практики в ревматологическую и наоборот.

Вместе с тем широкое применение противоопухолевой терапии может вызывать иммунологические нарушения и способствовать развитию аутоиммунных ревматических синдромов. Актуальность этого вопроса в последние годы возросла из-за расширения спектра применяемых в онкологической практике лекарственных средств, в том числе за счет различных иммунотерапевтических препаратов, ингибирующих иммунные контрольные точки (checkpoint), которые в норме контролируют иммунный ответ и предотвращают избыточную стимуляцию иммунной системы. В свою очередь checkpoint-ингибиторы могут приводить к повышению аутореактивности иммунной системы и развитию разнообразных аутоиммунных неблагоприятных реакций (НР) [15].

Риск малигнизации при различных ревматических заболеваниях

Повышенный риск малигнизации у больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями был подтвержден данными многочисленных метаанализов. Так, в работе Z.Yang и соавт. [16] было показано, что частота развития онкологических заболеваний у больных дерматомиозитом (ДМ) в 5,5 раза превышает общепопуляционный уровень, при этом у больных воспалительными миопатиями она уже в первые годы болезни достигает 32%. Согласно данным других авторов, ведущей причиной смертности у этих пациентов является именно злокачественное новообразование [17, 18]. При воспалительных миопатиях злокачественные образования не являются органоспецифическими, однако отмечено, что наименее характерными являются опухоли предстательной железы и желудка [16, 19].

Описаны случаи ассоциации РА с развитием онкогематологических заболеваний, в частности, показано достоверное увеличение риска лимфопролиферативных заболеваний и новообразований легких [20, 21]. При синдроме Шёгрена отмечены повышенный риск развития неходжкинских лимфом, в 13 раз превышающий общепопуляционный, а также повышенная частота развития рака щитовидной железы [22, 23]. У больных системной красной волчанкой (СКВ) также наблюдается повышение частоты развития неходжкинских лимфом (в 3–5 раз выше общепопуляционной) и некоторых солидных опухолей, включая рак вульвы и легкого [24]. При АНЦА-ассоциированных васкулитах отмечается повышение риска развития немеланомного рака кожи, рака желудка, печени и легкого, а также некоторых онкогематологических заболеваний [25].

У больных ССД наиболее часто из онкологических заболеваний встречается рак легкого, риск развития которого значительно увеличивается у курильщиков, в то время как фиброз легких и наличие антитопоизомеразных антител не оказывают влияния на риск малигнизации. Описана

также более высокая частота, по сравнению с популяционной, рака печени, желудка и ряда онкогематологических заболеваний [26].

Таким образом, возможное развитие онкогематологических заболеваний у ревматологических больных требует повышения онкологической настороженности, однако проведение углубленного клинико-лабораторного и инструментального обследования не всегда экономически оправданно [27]. Это диктует необходимость выделения фенотипических особенностей заболеваний, при которых наиболее часто встречаются неоплазии с определением групп пациентов, нуждающихся в проведении более скрупулезного онкопоиска. Особенного внимания заслуживает выделение отдельных паранеопластических ревматических синдромов (см. таблицу). Имеется убедительная доказательная база в отношении связи гипертрофической остеоартропатии, пальмарного фасциита с полиартритом с развитием злокачественных новообразований. В случае других нозологий такая ассоциация базируется на небольших выборках или описаниях отдельных клинических случаев. А в отношении, например, ревматической полимиалгии данные противоречивы: в одних наблюдательных исследованиях выявляется достоверная связь с новообразованиями, в других такой связи вообще не обнаруживают [29–31].

Фенотипические особенности системных заболеваний соединительной ткани, связанных с неоплазией

В литературе описаны уникальные иммунологические профили больных ДМ и ССД, которые чаще встречаются при развитии онкологического заболевания [13]. Так, у больных ССД риск неоплазии значительно возрастает при наличии антител к РНК-полимеразе I и III типа. Как уже было отмечено, продукцию этих антител и последую-

щее развитие ССД может провоцировать непосредственно опухолевая ткань, что позволяет причислять такой субтип заболевания к паранеопластическим синдромам [13].

При воспалительных миопатиях выделено множество видов антител, наличие которых определяет тот или иной фенотип заболевания, при этом некоторые из них связаны с риском малигнизации. Так, продукция антител к Mi-2 (ядерный фактор аденозинтрифосфат-зависимого ремоделирования нуклеосом) ассоциируется с низким риском развития онкопатологии, хорошим ответом на терапию и лучшим прогнозом, в то время как наличие других антител и клинических особенностей может быть связано с более высоким риском развития злокачественного новообразования [32]. В частности, наличие у пациентов с ДМ антител к промежуточному фактору транскрипции 1γ (transcriptional intermediary factor 1γ, TIF1γ) увеличивает риск выявления онкологического заболевания в первые 2 года болезни до 80% [33, 34]. Наличие антител к TIF1γ демонстрирует 78% чувствительность и 89% специфичность по отношению к развитию у пациента злокачественного образования [35]. Описаны и характерные клинические особенности течения — это тяжелое поражение кожных покровов при умеренных мышечных симптомах и дисфагии [36]. Антитела к NXP2 или MORC3 (антитела к протеину 140 кДа) выявляются примерно у 25% больных ювенильным ДМ и у 1–17% взрослых больных, при этом у 24–37,5% взрослых больных, позитивных по этим антителам, выявляли неоплазию [36–38]. Клинические особенности заболевания у взрослых во многом схожи с теми, которые наблюдаются при наличии антител к TIF1γ, но у них более часто развивается кальциноз. У детей же отмечается тяжелое поражение мышц без повышения риска возникновения неоплазий [39].

Повышенный риск развития онкопатологии отмечается и при иммуноопосредованной некротизирующей миопатии. Выделяют три субтипа этого заболевания в зависимости от наличия или отсутствия специфических аутоантител: серонегативный субтип, субтип с антителами к частицам распознавания сигналов (signal recognition particle, SRP) и субтип с наличием антител к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазе (ГМГ-КоА-редуктазе, или HMGCR). Пациенты с серонегативным и анти-HMGCR-позитивным вариантами демонстрируют повышенную ассоциацию с развитием онкологических заболеваний, достигающую 36% в случае наличия антител к ГМГ-КоА-редуктазе [40–42]. Клинически у таких больных отмечаются тяжелая, остро развивающаяся мышечная слабость, отсутствие внемышечных симптомов с критическим повышением уровня сывороточной креатинфосфокиназы [39].

Доля паранеопластических васкулитов составляет до 2–5% от их общей частоты. Наиболее частым вариантом является лейкокластический васкулит, который может сопровождать как онкогематологические заболевания, так и солидные опухоли. Развитие лейкокластического васкулита в возрасте старше 50 лет связано с повышенной вероятностью его паранеопластической природы. Геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха и узелковый полиангиит составляют до 15% от паранеопластических васкулитов, при этом пурпура Шенлейна–Геноха ассоциируется с карциномами легких, мочевого пузыря и пищеварительного тракта, а узелковый полиангиит — с волосатоклеточным лейкозом [43–45].

Основные паранеопластические ревматические синдромы [28]

Группа заболеваний	Синдромы
Воспалительные костно-мышечные заболевания	Гипертрофическая остеоартропатия
	Рецидивирующий полихондрит
	Вторичная подагра
	Артропатия Жакку
	Амилоидная артропатия
	Мультицентрический ретикулогистиоцитоз
	Канцероматозный полиартрит
	RS3PE-синдром
	Болезнь Стилла взрослых
	Пальмарный фасциит с полиартритом
Васкулиты	Эозинофильный фасциит
	Фокальный (узелковый) миозит
	Лейкокластический васкулит
	Узелковый полиартериит
	Гранулематоз с полиангиитом
	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
	Микроскопический полиангиит
	Гигантоклеточный артериит
	Ревматическая полимиалгия
	Криоглобулинемический васкулит
Системные заболевания соединительной ткани	Узловатая эритема
	ДМ/ПМ
	ССД
	СКВ
	Паранеопластический акральным сосудистый синдром

Неопластические и паранеопластические костно-мышечные синдромы: канцероматозный полиартрит

Наиболее часто в ревматологической практике из паранеопластических скелетно-мышечных синдромов встречается паранеопластический (канцероматозный) полиартрит. Клинически этот синдром проявляется преимущественно неэрозивным асимметричным полиартритом с острым началом с вовлечением в основном крупных суставов конечностей, однако встречаются и описания симметричного полиартрита, напоминающего РА. Особые сложности для клинициста представляет проведение дифференциальной диагностики на ранних стадиях заболевания, когда канцероматозный полиартрит удовлетворяет критериям раннего РА. Паранеопластический полиартрит чаще развивается у мужчин, в более позднем возрасте, сопровождается выраженным повышением острофазовых показателей и, реже, иммунологическими нарушениями. Тем не менее у части больных выявляются АНА, ревматоидный фактор (РФ), реже — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [46]. Эффект от назначения глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) недостаточный. Зачастую разрешение артрита наступает после излечения новообразования, однако в некоторых случаях, несмотря на успех противоопухолевой терапии, активность полиартрита не снижается и требуется назначение БПВП [47].

Гипертрофическая остеоартропатия

Гипертрофическая остеоартропатия впервые была описана в 1889 г., ее классические проявления заключаются в образовании «пальцев Гиппократа» — деформации пальцев по типу барабанных палочек и ногтевых пластинок по типу часовых стекол, появлении оссалгий, преимущественно бедренных и большеберцовых костей, беспокорящихся при движениях или перкуссии, артралгий [48]. Также при гипертрофической остеоартропатии могут отмечаться утолщение и акантоз кожных покровов ладоней, вегетативные нарушения, периферическая вазодилатация, акроцианоз, гипергидроз и др. Характерное рентгенологическое проявление — субпериостальная пролиферация большеберцовых, локтевых, пястных и плюсневых костей. Наиболее часто в качестве паранеопластического синдрома гипертрофическая остеоартропатия встречается при раке легкого [49]. Центральную роль в развитии заболевания отводят гипоксемии и растворимым факторам, отвечающим за ангиогенез: тромбобитарному фактору роста (ТФР) и сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР) с последующей СЭФР-зависимой стимуляцией пролиферации остеобластов в периосте [48, 50, 51].

RS3PE-синдром

Отдельного внимания заслуживает ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с отеком синдромом (RS3PE-синдром — Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) в связи с высокой частотой сочетания с онкопатологией, по некоторым данным, достигающей 54% [47, 52]. RS3PE-синдром встречается у пациентов старших возрастных групп, клинически проявляется серонегативным симметричным полиартритом с острым началом, выраженным «мягким» отеком кистей с тен-

денцией к «быстрому» ответу на терапию ГК. Вместе с тем в случае паранеопластического варианта RS3PE-синдрома отмечается более агрессивное течение с недостаточным эффектом от применения ГК. Наиболее часто RS3PE-синдром ассоциируется с развитием онкогематологических заболеваний и некоторых солидных опухолей, чаще — рака предстательной железы [47]. Развитие этого синдрома связывают с ангиогенными и вазоактивными провоспалительными агентами, вызывающими отек подкожной жировой клетчатки и синовит. В литературе отдельно выделяют вариант с высоким уровнем СЭФР, характерным для саркоидоза и Т-клеточных лимфом [53–55]. У части больных с RS3PE-синдромом отмечается выраженное повышение сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3), однако ее роль в развитии данного синдрома остается непонятной [56].

Пальмарный фасцит с полиартритом

Еще одним редким паранеопластическим синдромом является пальмарный фасцит с полиартритом, который был впервые описан как синдром «плечо—кисть» в 1966 г. [57]. Пальмарный фасцит ассоциируется с раком яичников, часто низкодифференцированным, и отличается плохим прогнозом, в частности, из-за низкой эффективности ГК и цитостатических препаратов, а также склонности к клинической манифестации уже на поздних стадиях опухолевого процесса. Клинически пальмарный фасцит с полиартритом проявляется диффузным отеком кистей, пальмарным фасцитом, протекающим намного тяжелее, чем классическая контрактура Дюпюитрена. У некоторых больных в патологический процесс вовлекаются стопы и плантарная фасция. Поражение суставов характеризуется остро возникшей двусторонней болью и ограничением подвижности плечевых суставов, зачастую с быстрым развитием адгезивного капсулита, наблюдается развитие синовитов лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, в то время как СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) остаются в норме [58].

Патогенетические аспекты развития пальмарного фасцита с полиартритом требуют уточнения. Гистологически наблюдается пролиферация фибробластов и гиперпродукция компонентов межклеточного матрикса, что позволяет предположить возможную роль растворимых факторов, стимулирующих активность фибробластов. В литературе представлено описание клинического примера редукции пальмарного фасцита с полиартритом у пациента с гастрозофагальной карциномой, получающего экспериментальную терапию ингибитором широкого спектра ММП [59, 60]. Возможно, ММП имеют важное патогенетическое значение в развитии представленного синдрома [59, 60].

Опухоль-индуцированная остеомаляция

В 1947 г. R.A. McCance была представлена история болезни 15-летней девочки с оссалгией, нарушениями походки и гипофосфатемией, не «отвечающей» на высокие дозы препаратов витамина D₃, при этом все вышеописанные симптомы были купированы после удаления опухоли бедренной кости [61]. В дальнейшем были накоплены похожие случаи, которые позволили выделить «опухоль-индуцированную остеомаляцию» в отдельный синдром. Для него характерны патологические переломы, мышеч-

ная слабость, уменьшение роста, гипофосфатемия и гиперфосфатурия при нормальном или низком уровне 1,25-дегидроксивитамина D. Патогенетически гипофосфатемия при данном синдроме связана с секрецией опухолю фактора роста фибробластов 23 (также известного как фосфатонин), который, связываясь с клетками проксимальных канальцев почек, повышает экскрецию фосфатов [62]. Наиболее типичной неоплазией, вызывающей этот синдром, является мезенхимальная фосфатурическая опухоль [63].

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз – редкий мультисистемный гранулематоз, при котором в результате пролиферации гистиоцитов поражаются кожа, слизистые оболочки, подкожные структуры, синовиальная оболочка суставов, кости и, реже, внутренние органы. Поражение суставов в большинстве случаев возникает на начальных этапах заболевания и характеризуется быстропрогрессирующим деструктивным артритом по типу мутилирующего с преимущественным поражением суставов кистей, включая дистальные межфаланговые суставы. При мультицентрическом ретикулогистиоцитозе на коже рук, лица, туловища и слизистых оболочках образуются множественные красные, коричневые, розовые или серые папулы или узелки. У больных отмечаются различные аутоиммунные нарушения и склонность к развитию солидных неоплазий. При мультицентрическом ретикулогистиоцитозе нередко наблюдается резистентность к терапии ГК, метотрексатом, гидроксихлорохином и в то же время отмечена эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и парентеральных форм аллендроновой кислоты. Этот синдром может персистировать вне зависимости от терапии злокачественного новообразования, при этом он имеет склонность к спонтанной ремиссии через несколько лет от своего начала [64, 65].

Стоит подчеркнуть, что появление симптомов поражения костно-мышечной системы при онкопатологии может быть связано не только с развитием паранеопластических синдромов, но и непосредственно с инвазией опухолевых клеток в здоровые ткани. В то же время клинические проявления при ряде онкологических заболеваний могут быть схожими с ревматической патологией. Так, например, Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз склонен к индолентному течению и проявляется нейтропенией и полиартритом, напоминающим РА, что требует проведения дифференциальной диагностики с синдромом Фелти. Пациенты с РА и Т-клеточным крупногранулярным лимфоцитарным лейкозом часто имеют и схожие иммунологические нарушения: повышенный уровень АНА, АЦЦП и РФ. Основное диагностическое различие этих состояний заключается в том, что при синдроме Фелти выявляется поликлональная экспансия крупногранулярных Т-лимфоцитов, в то время как при лейкозе наблюдается моноклональность [66, 67].

Ревматические синдромы, ассоциированные с противоопухолевой терапией

Другой стороной взаимосвязи онкологических и ревматических заболеваний являются различные ревматические синдромы, которые возникают в период или после окончания противоопухолевой терапии.

В первую очередь, у больных с онкопатологией имеется повышенный риск развития инфекционных осложнений, и в частности септического артрита, который чаще всего развивается в результате гематогенного диссеминирования микроорганизмов из различных очагов инфекции: язвенных поражений, ран и мест катетеризации [68]. Также описаны случаи генерализации энтерогенной инфекции у больных колоректальным раком [69, 70]. Учитывая выраженную иммуносупрессию, развитие септического артрита может быть связано не только с бактериальными, но и с грибковыми и микобактериальными агентами и протекать с невыраженной клинической симптоматикой, затрудняющей раннюю диагностику [71, 72].

Многие химиотерапевтические препараты: циклофосфамид, тамоксифен, высокие дозы метотрексата – могут индуцировать развитие синовита и мигрирующей невоспалительной артропатии, симптомы которой появляются через несколько недель или даже месяцев после начала терапии и в такие же сроки после окончания терапии самостоятельно купируются. Артралгии и периартикулярный отек наиболее часто затрагивают мелкие суставы кистей, голеностопные и коленные суставы; деструктивные изменения не характерны [73, 74]. При использовании ингибиторов ароматазы практически у половины женщин возникают артралгии и утренняя скованность в суставах в течение первых 2–3 мес терапии. Большая часть больных описывают выраженность симптомов как слабую или среднюю, однако примерно в 5% случаев их высокая интенсивность приводит к отмене терапии основного заболевания [75, 76]. Другая проблема, связанная с применением ингибиторов ароматазы, а также антиандрогенных препаратов, – риск значимого снижения минеральной плотности кости и повышение риска возникновения переломов [77, 78].

При иммунотерапии бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) у 5% больных через 2–4 нед описано развитие реактивного олиго- или полиартрита с преимущественным вовлечением коленных и голеностопных суставов, а также других клинических симптомов, характерных для реактивного артрита: кератоконъюнктивита, уретрита, дактилита и сакроилиита. После окончания терапии БЦЖ симптомы, как правило, купируются в течение последующих 3–6 мес, однако у носителей HLA-B27-антигена может наблюдаться хронизация процесса [79]. Развитие спондилоартрита также наблюдается у HLA-B27-позитивных пациентов после трансплантации аутологичных стволовых клеток [80]. Другая НР, связанная с терапией БЦЖ, – остеомиелит позвонков (болезнь Потта), требующий длительного курса терапии противотуберкулезными препаратами [81].

При использовании препаратов интерферона α и интерферона γ может наблюдаться развитие аутоиммунных синдромов, схожих с РА, ПМ и СКВ, в большинстве случаев купирующихся после прекращения терапии. Также при назначении препаратов интерферона наблюдается обострение артрита, ассоциированного с вирусом гепатита С [82–84].

Одной из проблем применения противоопухолевой терапии является развитие склеродермоподобных состояний. Это наблюдается как на фоне лучевой терапии, так и при химио- и иммунотерапии. В частности, описано развитие плотного отека кожных покровов, легочного фибро-

за и феномена Рейно при использовании блемоцицина и гемцитабина [85, 86].

Отдельный интерес для ревматологов представляет хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (ХРТПХ), которая чаще всего возникает при трансплантации стволовых клеток и носит мультисистемный характер со склонностью к плеоморфизму. Большая часть проявлений ХРТПХ фенотипически могут напоминать различные аутоиммунные заболевания и, по-видимому, являются результатом иммунной дисрегуляции, механизмы которой в настоящее время не до конца ясны. Одно из характерных проявлений данного состояния — склеродермоподобные изменения кожных покровов с вовлечением всех слоев кожи вплоть до фасций, что в тяжелых случаях приводит к выраженным контрактурам суставов и ограничению экскурсии грудной клетки [87]. В редких случаях поражение костно-мышечной системы при ХРТПХ проявляется клинико-лабораторным синдромом ПМ, что резко снижает качество жизни больных и негативно влияет на прогноз основного заболевания [88].

Расширение спектра иммунотерапевтических препаратов в онкологической практике за счет checkpoint-ингибиторов привело и к увеличению частоты иммуноопосредованных НР противоопухолевой терапии, включающих ревматические синдромы. В частности, применение препаратов из группы ингибиторов PD-1 (programmed cell death protein 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) — путей, механизм действия которых связан с усилением цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа, — не только приводит к противоопухолевому эффекту, но и повышает аутореактивность иммунной системы [15, 89–91]. Согласно данным литературы, у ряда больных, получавших checkpoint-ингибиторы, развивались следующие ревматические иммуноопосредованные синдромы: артралгии, олиго- и полиартрит, теносиновиты, синдром Шёгрена (с отсутствием антител к SS-A/Ro-антигену), RS3PE-синдром, ревматическая полимиалгия, воспалительные миопатии, эозинофильный фасциит, миозит с фасциитом нижних конечностей, паранеопластический акральный сосудистый синдром (PAVS) и др. Также описаны случаи обострения на момент проведения иммунотерапии уже имеющихся заболеваний: псориаза, псориатического артрита, РА, ревматической полимиалгии с гигантоклеточным васкулитом, болезни Шёгрена, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры и ряда других [92]. Индукцию развития псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, РА, воспалительного некротизирующего васкулита, а также обострение склеродермии ряд авторов связывают с назначением препаратов интерлейкина 2 для лечения метастатических поражений при меланоме и почечной карциноме [92, 93].

Заключение

Таким образом, изучение «взаимоотношений» ревматических и онкологических заболеваний в настоящее время представляется достаточно актуальным с точки зрения как дифференциальной диагностики, так и подходов к ведению больных с сочетанием обеих патологий. Для ревматологов, в частности, представляет интерес многообразие ревматических «масок» паранеопластического синдрома, что имеет очень большое значение для разработки диагностического алгоритма при ревматических заболеваниях

и онко-ассоциированных ревматологических синдромах. Также наличие активного ревматического заболевания, требующего применения иммуносупрессивной терапии, значительно увеличивает риск развития тяжелых осложнений, в том числе инфекционных, на фоне применения противоопухолевых препаратов. Отсутствие общепринятых стандартов лечения таких больных снижает уровень медицинской помощи, значительно ухудшает качество жизни пациентов, а также оказывает негативное влияние на общий прогноз.

Существенное расширение спектра антиревматических лекарственных препаратов, наблюдаемое в последние 10–15 лет, а также более агрессивные стратегии их применения актуализируют вопросы, связанные с малигнизацией при ревматических заболеваниях, так как существующие данные нередко противоречивы. Это может быть связано с имеющимися сложностями и ограничениями при анализе данных как при проведении рандомизированных клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики. Строгий контроль и тщательное соблюдение критериев включения/исключения при проведении таких исследований ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на всю популяцию, а длительность проведения терапии и период наблюдения после лечения в них могут быть слишком короткими для изучения случаев малигнизации. Эти недостатки отсутствуют при проведении длительных наблюдательных исследований, однако оценка риска малигнизации на их основании также не всегда в полной мере может быть объективной в связи с тем, что генно-инженерные биологические препараты и таргетные синтетические БПВП («малые молекулы») обычно назначаются больным с более агрессивным течением основного заболевания, что само по себе уже может влиять на канцерогенез.

Отдельного внимания заслуживают иммуноопосредованные НР при использовании противоопухолевой терапии. И хотя в большинстве случаев они не носят тяжелый характер и самостоятельно купируются после окончания терапии, их изучение дает возможность существенно улучшить понимание механизмов развития аутоиммунных нарушений, в том числе на ранних стадиях, а также разработать новые подходы к их диагностике и лечению. С практической точки зрения также является немаловажным вопрос ведения больных с тяжелыми иммуноопосредованными НР, в особенности когда необходимость продолжения иммунотерапии является критической для жизни пациента, а другие методы лечения себя исчерпали. Для таких случаев интересна возможность применения препаратов моноклональных антител, нашедших широкое применение в ревматологической практике [91]. Открытым также остается вопрос перспективы применения checkpoint-ингибиторов для ревматических больных с сопутствующим онкологическим заболеванием.

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 / REFERENCES

1. Kankeleit H. Uber primare nichteirige Polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med.* 1916;120:335-49.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;17;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0
3. Roxburgh C. Inflammation and cancer: friend or foe. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7859
4. Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, et al. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(1):31-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.01.002
5. Crane GM, Powell H, Kostadinov R, et al. Primary CNS lymphoproliferative disease, mycophenolate and calcineurin inhibitor usage. *Oncotarget.* 2015;6(32):33849e6. doi: 10.18632/oncotarget.5292
6. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):9e21. doi: 10.1002/art.25061
7. Upadhyay S, Sharma N, Gupta KB, Dhiman M. Role of immune system in tumor progression and carcinogenesis. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5028-42. doi: 10.1002/jcb.26663
8. Vlagea A, Falagan S, Gutierrez-Gutierrez G, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;127:42-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.002
9. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989;44:93-151. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
10. Cavagna L, Prisco E, Montecucco C, Caporali R. Association between antidsDNA titre increase and thymoma relapse. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(3):599-600.
11. Syrigos KN, Charalambopoulos A, Pliarchopoulou K, et al. The prognostic significance of autoantibodies against dsDNA in patients with colorectal adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2000;20(6B):4351-3.
12. Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies: a beneficial antitumor immune response going awry. *Oncimmunology.* 2013;2(12):e27384. doi: 10.4161/onci.27384
13. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7. doi: 10.1126/science.1246886
14. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):110. doi:10.1186/s13075-017-1303-3
15. Van der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, et al. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):593-604. doi: 10.1038/nrrheum.2016.131
16. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol.* 2015;42(2):282-91. doi: 10.3899/jrheum.140566
17. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):438-44.
18. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 2002;41(1):729-34. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01648.x
19. Антелава ОА, Хелковская-Сергеева АН, Чичасова НВ и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):289-98. doi: 10.14412/1995-4484-2016-289-298 [Antelava OA, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Chichasova NV, et al. Myositis associated with malignant tumors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):289-98. doi: 10.14412/1995-4484-2016-289-298 (In Russ.)].
20. Furlong MA, Motamedi K, Laskin WB, et al. Synovial-type giant cell tumors of the vertebral column: a clinicopathologic study of 15 cases, with a review of the literature and discussion of the differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2003;34(7):670-9. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00250-8
21. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212. doi: 10.1186/s13075-015-0728-9
22. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203305
23. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;3;16-26. [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in Sjögren's disease. *Onkogematologiya.* 2007;(3):16-26 (In Russ.)].
24. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun.* 2013;42:130-5. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.009
25. Shang W, Ning Y, Xu X, et al. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126016. doi: 10.1371/journal.pone.0126016
26. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1913e21. doi: 10.1002/art.37969
27. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(1):43-55. doi: 10.1016/S0049-0172(99)80037-7
28. Manzini CU, Colaci M, Ferri C, et al. Paraneoplastic rheumatic disorders: a narrative review. *Reumatismo.* 2018 Dec 20;70(4):199-211. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1069
29. Myklebust G, Wilsaard T, Jacobsen BK, Gran JT. No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol.* 2002;29:2143-7.
30. Haga HJ, Eide GE, Brun J, et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1335-9.
31. Haugeberg G, Dovland H, Johnsen V. Increased frequency of malignancy found in patients presenting with new-onset polymyalgic symptoms suggested to have polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2002;47:346-47. doi: 10.1002/art.10402
32. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1345-9. doi: 10.1136/ard.2006.068502
33. Targoff IN, Mamirova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3682-9. doi: 10.1002/art.22164
34. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, et al. Anti-TIF1-γ antibody and cancer-associated myositis: a clinicohistopathologic study. *Neurology.* 2016;87(3):299-308. doi: 10.1212/WNL.0000000000002863
35. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):523-32. doi: 10.1002/art.33379
36. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(3):449-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.009

37. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(6):636-44. doi: 10.1097/BOR.0000000000000329
38. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012;1(5):710-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200697
39. Rogers A, Chung L, Li S, et al. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1909-14. doi: 10.1002/acr.23210
40. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2131-5. doi: 10.1093/brain/aww054
41. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(12):72. doi: 10.1007/s11926-015-0548-6
42. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibodypositive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(6):e290. doi: 10.1212/NXI.0000000000000290
43. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1473-80. doi: 10.1002/art.23085
44. Park HJ, Ranganathan P. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(4):593-606. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.002
45. Hasler P, Kistler P, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25(2):134-42. doi: 10.1016/S0049-0172(95)80026-3
46. Kısacık B, Onat AM, Kasıfoğlu T, et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(6):640-5. doi: 10.1111/1756-185X.12277
47. Morel J, Deschamps V, Toussiot E, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:244-7. doi: 10.1136/ard.2007.070086
48. Callemeyn J, van Haecke P, Peetermans WE, Blockmans D. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: insights in diagnosis, pathophysiology, and clinical significance. *Acta Clin Belg*. 2016 Jun;71(3):123-30. doi: 10.1080/17843286.2016.1152672
49. Zhang Z, Zhang C, Zhang Z. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. *Front Med*. 2013 Mar;7(1):60-4. doi: 10.1007/s11684-013-0246-6
50. Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol*. 2004;203(2):721-8. doi: 10.1002/path.1565
51. Hah YS, Jun J, Lee S, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates osteoblastic differentiation of cultured human periosteal-derived cells expressing vascular endothelial growth factor receptors. *Mol Biol Rep*. 2011;38(2):1443-50. doi: 10.1007/s11033-010-0249-1
52. Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:89-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.006
53. Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1653-5. doi: 10.1136/ard.2004.032995
54. Matsuda M, Sakurai K, Fushimi T, et al. Sarcoidosis with high serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), showing RS3PE-like symptoms in extremities. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):246-8. doi: 10.1007/s10067-003-0840-0
55. Tabeya T, Sugaya T, Suzuki C, et al. A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with high serum VEGF preceded by RS3PE syndrome. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):281-5. doi: 10.3109/14397595.2013.857836
56. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol*. 2012;22(4):584-8. doi: 10.1007/s10165-011-0556-y
57. Johnson EW, Pannozzo AN. Management of shoulder-hand syndrome. *JAMA*. 1966;195(2):108-10. doi: 10.1001/jama.195.2.108
58. Martorell EA, Murray PM, Peterson JJ, et al. Palmar fasciitis and arthritis syndrome associated with metastatic ovarian carcinoma: a report of four cases. *J Hand Surg Am*. 2004;29:654-60. doi: 10.1016/j.jhssa.2004.04.012
59. Yogarajah M, Soh J, Lord B, et al. Palmar fasciitis and polyarthriti syndrome: a sign of ovarian malignancy. *J R Soc Med*. 2008;101(9). doi: 10.1258/jrsm.2008.080060
60. Virik K, Lynch KP, Harper P. Gastroesophageal cancer, palmar fasciitis and a matrix metalloproteinase inhibitor. *Intern Med J*. 2002;32(1-2):50-1. doi: 10.1046/j.1445-5994.2002.00153.x
61. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med*. 1947;16(1):33-46.
62. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;8(18):R53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006
63. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30. doi: 10.1097/00000478-200401000-00001
64. Luz F, Gaspar T, Kalil-Gaspar N, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(6):524-31. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00362.x
65. Matejicka CG, Morgan J, Schlegelmilch JG. Multicentric reticulohistiocytosis treated successfully with an anti-tumor necrosis factor agent: comment on the article by Gorman et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:864-6. doi: 10.1002/art.10781
66. Shah A, Diehl LF, St Clair EW. T cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Clin Immunol*. 2009;132(2):145-52. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.515
67. Prochorec-Sobieszek M, Rymkiewicz G, Makuch-Lasica H, et al. Characteristics of T-cell large granular lymphocyte proliferations associated with neutropenia and inflammatory arthropathy. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R55. doi: 10.1186/ar2424
68. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, et al. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):884-92. doi: 10.1002/art.1780400516
69. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet*. 1998;351:197-202. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09522-6
70. Fallon SM, Guzik HJ, Kramer LE. Clostridium septicum arthritis associated with colonic carcinoma. *J Rheumatol*. 1986;13(3):662-3.
71. Cuellar ML, Silveira LH, Espinoza LR. Fungal arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(5):690-7. doi: 10.1136/ard.51.5.690
72. Meier JF, Beekmann SE. Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7:329-36. doi: 10.1097/00002281-199507000-00011
73. Kim MJ, Ye YM, Park HS, et al. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33:1364-8.
74. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11:768-70. doi: 10.1200/JCO.1993.11.4.768
75. Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19:2767.
76. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3877-83. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7573
77. Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer*. 2005 Aug;93 Suppl 1:S16-22. doi: 10.1038/sj.bjc.6602691
78. Hoff AO, Gagel RF. Osteoporosis in breast and prostate cancer survivors. *Oncology (Williston Park)*. 2005 Apr;19:651-8.

79. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2006 Apr;26:481-8. doi: 10.1007/s00296-005-0059-2
80. Koch B, Kranzhofer N, Pfreundschu M, et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):673-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1702565
81. Aljada IS, Crane JK, Corriere N, et al. Mycobacterium bovis BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J Clin Microbiol*. 1999 Jun;37:2106-8. doi: 10.1128/JCM.37.6.2106-2108.1999
82. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1431-42. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431::AID-ANR3>3.0.CO;2-E
83. Hory B, Blanc D, Saint-Hilier Y. Systemic lupus erythematosus-like syndrome induced by alpha-interferon therapy. *Eur J Med*. 1992;1(6):379.
84. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):1016-20. doi: 10.1093/rheumatology/keh668
85. Kerr LD, Spiera H. Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol*. 1992 Feb;19:294-6.
86. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou JJ. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(2 Suppl.):S73e6. doi: 10.1016/j.jaad.2001.07.001
87. Vogelsang GB, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease: Interdisciplinary management. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, Sao Paulo: Cambridge University Press; 2009. P. 56-62.
88. Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):34-9. doi: 10.1093/rheumatology/keg025
89. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8
90. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One* 2016;11:e0160221. doi: 10.1371/journal.pone.0160221
91. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):5-9. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
[Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):5-9. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9 (In Russ.)].
92. Sebastiani GD, Scirocco C, Galeazzi M. Rheumatic immune related adverse events in patients treated with checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Autoimmun Rev*. 2019 Aug;18(8):805-13. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.005
93. Esteve-Lorenzo FJ, Janik JE, Fenton RG, et al. Myositis associated with interleukin-2 therapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76(7):1219-23. doi: 10.1002/1097-0142(19951001)76:7<1219::aid-cnrcr2820760719>3.0.co;2-o

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>

Вирус гепатита В и ревматические болезни

Белов Б.С.¹, Абдурахманов Д.Т.²

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:
Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 13.02.2020



Белов Б.С. –
заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор, докт. мед. наук



Абдурахманов Д.Т. –
профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии
ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Характеристика вируса гепатита В.
2. Фазы хронической HBV-инфекции.
3. Реактивация HBV-инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.
4. Скрининг и профилактика реактивации HBV-инфекции в ревматологии.

Вирус гепатита В (HBV) часто встречается и ассоциируется с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), что обуславливает необходимость модификации как противовирусной, так и антиревматической терапии. В обзоре представлены основные сведения о структуре HBV, течении хронической HBV-инфекции, профилактике реактивации HBV у больных ИВРЗ, которые получают иммуносупрессивную терапию.
Ключевые слова: ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия; хронический вирусный гепатит В; реактивация; профилактика.

Для ссылки: Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):207–213.

HEPATITIS B VIRUS AND RHEUMATIC DISEASES Belov B.S.¹, Abdurakhmanov D.T.²

Hepatitis B virus (HBV) is often found and associated with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs), necessitating the modification of both antiviral and antirheumatic therapies. The review provides basic information about the structure of HBV, the course of chronic HBV infection, and the prevention of HBV reactivation in patients with IMIRDs who receive immunosuppressive therapy.

Keywords: rheumatic diseases; immunosuppressive therapy; chronic viral hepatitis B; reactivation; prevention.

For reference: Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):207–213 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-207-213

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) в настоящее время представляют серьезную медико-биологическую и социальную проблему для всего человечества. Основными причинами, определяющими их актуальность, являются: а) высокая заболеваемость; б) нередкое развитие цирроза и первичного рака печени и, как следствие, нарастание летальности; в) значительные экономические потери, обусловленные необходимостью выделения огромных средств на лечение и профилактику этих инфекций.

В современной ревматологии проблема ХВГ, как и инфекционной патологии в целом, представляется весьма значимой. Хорошо известно о наличии так называемых «внепеченочных» (клинических и лабораторных) проявлений ХВГ, которые развиваются в 20–70% случаев и часто встречаются в ревматологической практике (артрит/артралгии, васкулит, феномен Рейно, синдром Шёгрена, криоглобулинемия, наличие ревматоидного фактора и антиядерных антител в сыворотке крови и др.).

С другой стороны, несомненного внимания заслуживает проблема ХВГ как коморбидной инфекции, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Указанное обстоятельство обуславливает необходимость модификации тактики лечения пациентов, получающих современную антиревматическую терапию, включая базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При этом возникает необходимость внесения определенных коррективов в схемы применения противовирусных препаратов, назначаемых с терапевтической и/или профилактической целью.

В настоящей лекции будут представлены современные данные о значении хронической коморбидной инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), у больных ИВРЗ.

Вирус гепатита В

Приблизительно треть населения Земли имеют маркеры перенесенной HBV-инфекции, и около 300 млн человек из них — маркеры текущей хронической HBV-инфекции, отличающейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания [1].

HBV относится к ДНК-содержащим вирусам из семейства *Hepadnaviridae*. Оболочка его состоит из фосфолипидного двойного слоя, в который погружены частицы поверхностного антигена, состоящие из нескольких сотен молекул белка, гликопротеидов и липопротеидов. Внутри HBV находится нуклеокапсид или ядро (core), имеющее форму икосаэдра, содержащее геном HBV, концевой белок и фермент ДНК-полимеразу. ДНК HBV включает 4 гена, представленных ниже [2].

S-ген кодирует поверхностный («австралийский») антиген оболочки — HBsAg. *C-ген* (*core-ген*) кодирует белок нуклеокапсида — так называемый сердцевинный Ag (HBcAg). В *core*-гене выделяют *pre-core*-зону, кодирующую *pre-core*-полипептид, который модифицируется в растворимую форму, и секретируемый в кровь белок — HBeAg (маркер репликации вируса). Инфицирование *pre-core*-мутантным HBV приводит к снижению или полному прекращению продукции HBeAg. Селекция HBeAg-негативных штаммов влечет за собой трансформацию HBeAg-позитивной формы хронического гепатита В (ХГВ) в HBeAg-негативную. *Ген Р* кодирует ДНК-полимеразу HBV. *Ген Х* кодирует белок, играющий важную роль в развитии первичного рака печени у HBV-носителей.

Против каждого HBV-антигена в макроорганизме вырабатываются антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики ХГВ, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

Фазы хронической HBV-инфекции

В соответствии с современной номенклатурой, принятой Европейским обществом по изучению печени (EASL) в 2017 г., в ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют пять фаз, характеризующихся присутствием или отсутствием в крови большого HBeAg, степенью активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания [3]. Соответственно фазам течения хронической

HBV-инфекции диагноз у пациента формулируется в конкретный момент времени. При этом необходимо учитывать возможность перехода одной фазы в другую. В то же время последовательность фаз не всегда является обязательной.

Фаза 1: HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция, ранее называвшаяся «иммунотолерантной фазой», характеризуется наличием в сыворотке HBeAg, очень высоким уровнем ДНК HBV и нормальными показателями АЛТ (≤ 40 МЕ/л). Некротическое воспаление или фиброз печени выражены минимально или отсутствуют. Эта фаза является наиболее частой и продолжительной у лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с сохраненной HBV-специфичной функцией Т-клеток. Спонтанное исчезновение HBeAg на этой стадии встречается редко. Вследствие высокого уровня ДНК HBV эти пациенты являются высококонтагиозными.

Фаза 2: HBeAg-положительный ХГВ характеризуется наличием HBeAg в сыворотке, высоким уровнем ДНК HBV и повышенной активностью АЛТ. В печени наблюдаются умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения и признаки быстро прогрессирующего фиброза. Эта фаза чаще встречается у лиц, инфицированных во взрослом возрасте. У большинства больных могут наблюдаться сероконверсия HBeAg, снижение уровня виремии и переход в HBeAg-негативную фазу инфекции.

Фаза 3: HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция, ранее называемая фазой «неактивного носительства», характеризуется наличием сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК HBV и нормальными показателями АЛТ. В некоторых случаях наблюдаются повышение уровня ДНК HBV > 2000 МЕ/мл (как правило, не выше 20 000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ, минимальные воспалительно-некротические изменения и слабо выраженные проявления фиброза. Элиминация HBsAg и сероконверсия с формированием анти-HBs могут развиваться спонтанно у 1–3% больных в год.

Фаза 4: HBeAg-негативный ХГВ характеризуется отсутствием HBeAg и наличием анти-HBe в сыворотке крови с умеренным или высоким уровнем сывороточной ДНК HBV (часто ниже, чем у HBeAg-положительных пациентов), а также повышенной активностью АЛТ. При гистологическом исследовании ткани печени выявляют воспалительно-некротические изменения и фиброз. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ наблюдаются редко.

Фаза 5: HBsAg-отрицательная фаза. В этой фазе HBsAg в сыворотке не определяется, присутствуют антитела к HBcAg (анти-HBc) и, возможно, к HBsAg (анти-HBs). Эта фаза также известна как «латентная HBV-инфекция». В редких случаях отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью методики, используемой для его выявления. Активность АЛТ находится в пределах нормальных величин и, как правило, имеет место неопределяемый уровень виремии. При этом ДНК HBV, в том числе ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), может часто обнаруживаться в ткани печени. Элиминация HBsAg до начала цирроза печени снижает риск его развития, а также уменьшает вероятность возникновения декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что ведет к улучшению прогноза. В случае развития цирроза печени сохраняется высокий риск ГЦК, поэтому для своевременного

выявления последней необходимо длительное наблюдение. У таких пациентов иммуносупрессия может привести к реактивации HBV (HBV-р).

У некоторых лиц выявляют изолированные анти-HBs (без HBsAg и анти-HBs) в сыворотке крови, что может иметь место в следующих случаях:

- при хронической HBV-инфекции, когда титр HBsAg опускается ниже уровня чувствительности тест-систем;
- при инфицировании мутантным штаммом вируса с измененным HBsAg, который не выявляется стандартными тест-системами (но при этом выявляют ДНК HBV, особенно при исследовании биоптата печени), или ко-инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита С, которые могут подавлять репликацию HBV;
- после перенесенной HBV-инфекции в случае снижения уровня анти-HBs меньше порогового, который может повыситься после введения одной дозы вакцины против вирусного гепатита В;
- при ложноположительной реакции, особенно у лиц из регионов с низкой распространенностью инфекции и не входящих в группу риска по гепатиту В. Эти люди отвечают на вакцинацию против гепатита В подобно тем, у кого нет никаких маркеров данной инфекции;
- в раннем периоде острого гепатита В, как правило, вместе с анти-HBs IgM.

Внепеченочные ревматические поражения при вирусном гепатите В

Около 10–20% случаев острого гепатита В характеризуются появлением в продромальном периоде лихорадки, артралгии и/или артрита, уртикарной кожной сыпи и лимфаденопатии (так называемая «сывороточная болезнь»), которые имеют спонтанное обратное развитие при появлении желтухи и элиминации вируса. У пациентов с хронической HBV-инфекцией, по разным данным, частота артралгии варьирует от 3 до 53%, миалгии — от 3 до 53%, кожной пурпуры и артрита — составляет менее 2% случаев [4, 5]. Так называемые «ревматические маски», главным образом артралгии, артрит, невропатия, кожная пурпура, рассматриваются в рамках внепеченочных аутоиммунных проявлений ХГВ и наблюдаются в среднем почти в 20% случаев [6]. В патогенезе ревматических проявлений ХГВ рассматриваются преимущественно иммунокомплексный механизм с поражением мелких сосудов кожи, периферических нервов, синовиальной оболочки, реже — реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, синдром Шёгрена). Неспецифические ревматические проявления ХГВ, как правило, коррелируют с репликативной активностью вируса (уровень ДНК-HBV в сыворотке крови), в меньшей степени — с активностью печеночного процесса (уровнем АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ) и, в большинстве случаев, отвечают на противовирусную терапию.

Вирус-индуцированные ревматические заболевания

Достаточно редко (менее чем в 1% случаев) вирус HBV ассоциируется с развитием ревматического заболевания. Доказана роль вируса в развитии до 20–30% всех случаев узелкового полиартерита (УП) и криоглобулинемического васкулита (<5% всех случаев заболевания).

УП представляет собой некротизирующий васкулит артерий среднего и малого калибра с развитием тяжелых ишемических повреждений сердца, почек, периферической нервной системы, кишечника, головного мозга и других органов. Среди причин развития УП рассматривают вирусы, лекарства, бактерии, различные токсины.

HBV до недавнего времени рассматривался как основная причина развития УП (до 80% случаев). В настоящее время в странах с общим низким уровнем инфицированности населения HBV, например в США (за исключением Аляски), УП встречается редко. Во Франции доля HBV среди других причин УП за последние 30 лет снизилась с 34 до 8% [7]. Среди 122 случаев УП в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова этиологическая роль HBV была установлена почти в 55% случаев. В последние годы HBV-ассоциированный УП рассматривается как отдельная нозологическая форма с учетом особенностей клинической картины заболевания, прогноза и тактики лечения [8]. HBV-ассоциированный УП представляет собой своеобразную, чрезвычайно тяжелую форму течения продромальной стадии острого гепатита В, реже — ХГВ. Своевременная (до развития необратимых склеротических изменений в органах и тканях) успешная противовирусная терапия (энтекавир или тенофовир) в сочетании с иммуносупрессивной (преднизолон и цитостатики) и при необходимости экстракорпоральной (плазмаферез) терапией приводит к стойкой ремиссии и излечению.

Криоглобулинемический васкулит представляет собой поражение сосудов мелкого калибра вследствие отложения иммунных комплексов, содержащих антигены вирусов и антитела к ним, а также компонентов компонента (смешанные криоглобулины II типа). В первую очередь поражаются кожа, суставы, периферическая нервная система, почки, реже другие органы — легкие, сердце, кишечник, головной мозг. Основным этиологическим фактором смешанной криоглобулинемии является вирус гепатита С (примерно 80% случаев), гораздо реже — HBV (2–4%) [9, 10]. Подавление репликативной активности вируса при лечении аналогами нуклеозидов или нуклеотидов (энтекавир или тенофовир) ассоциируется с ремиссией клинических проявлений HBV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, уменьшением титра или исчезновением криоглобулинов из сыворотки крови, нормализацией уровня ревматоидного фактора [11–13]. При тяжелом течении васкулита с развитием жизнеугрожающих осложнений (быстро прогрессирующий нефрит, легочный васкулит, коронарит, язвы и дигитальный некроз) дополнительно применяют иммуносупрессивную терапию.

Вирус гепатита В у больных ревматическими заболеваниями

Ведение больных ИВРЗ в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы, частота хронической HBV-инфекции у больных воспалительными заболеваниями суставов варьирует от 0,4 до 10,7% в Европе и от 0,4 до 37,8% — в странах Азии. Маркеры перенесенной (past) или разрешившейся (resolved) HBV-инфекции встречаются чаще — в 7,3–26,3% случаев в Европе и в 8,5–68,8% случаев в Азии [14–25].

Реактивация HBV-инфекции

Иммуносупрессивная терапия, которая широко используется в лечении ИВРЗ, может привести к реактивации HBV-инфекции (HBV-р).

В настоящее время предложены следующие критерии HBV-р: увеличение уровня виремии на два десятичных логарифма от исходного или появление ДНК-HBV в концентрации >100 МЕ/мл у пациента с исходно неопределяемой виремией [26]. При этом выделяют два варианта HBV-р: обострение хронической HBV-инфекции и реактивация перенесенной ранее HBV-инфекции (повторное появление в крови HBsAg). Тяжесть и исходы HBV-р варьируют от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов (главным образом АЛТ и АСТ) до развития фульминантной печеночной недостаточности с летальным исходом.

В патогенезе HBV-р основное значение придают усилению репликативной активности вируса в условиях иммуносупрессии, повышенной продукции белковых антигенов, которые в том числе экспрессируются на поверхности гепатоцитов. После прекращения или перерыва в иммуносупрессивной терапии наблюдается восстановление иммунной системы (синдром «иммунного рикошета»), которая осуществляет массивный лизис вирусинфицированных гепатоцитов, что приводит к обострению гепатита.

Клинические признаки обострения гепатита, как правило, появляются спустя 1–11 нед после роста виремии, у ряда больных отмечается бессимптомное течение HBV-р. Кроме того, у части больных концентрация ДНК

HBV может снижаться и даже не обнаруживаться в период нарастания содержания АЛТ в сыворотке. Поэтому мониторинг ДНК HBV проводится в динамике высокочувствительными методами полимеразной цепной реакции. Таким образом, оценка вирусной нагрузки и уровня АЛТ сыворотки в динамике является ключевой в диагностике и мониторинге HBV-р. Безусловно, биопсия печени позволяет получить дополнительную важную информацию, провести дифференциальную диагностику с другими причинами ее поражения и выявить гистологические признаки ХГВ.

В большинстве случаев HBV-р развивается вслед за прекращением иммуносупрессивной терапии, однако может появиться и во время лечения. Случаи ее развития описаны для абсолютного большинства стандартных и таргетных БПВП, а также ГИБП, зарегистрированных в России. Так, большой резонанс вызвали опубликованные в 2003 г. первые описания случаев HBV-р с развитием фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии инфликсимабом (ИНФ) [27, 28]. Указанное обстоятельство связано с тем, что «мишенями» ГИБП являются ключевые компоненты иммунной защиты человека от инфекций, а именно: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, В- и Т-лимфоциты и др. В частности, показано, что ФНО α является важным медиатором активации врожденного ответа макроорганизма против HBV-инфекции, заключающегося в дестабилизации нуклеокапсидов вируса в гепатоцитах и торможении репликации ДНК HBV [29].

Частота и факторы риска реактивации HBV-инфекции

Риск HBV-р зависит от исходного статуса больного ИВРЗ, вирусной нагрузки, принадлежности иммуносупрессивного препарата к определенной группе и его дозы, а также применения противовирусной профилактики. Частота HBV-р у больных с хронической HBV-инфекцией и неактивным HBsAg-носительством колеблется от 9,1 до 75%, в то время как при перенесенной/разрешившейся инфекции этот показатель составляет 0–16,7% [14, 20, 24, 30].

По данным обзора, включавшего 257 пациентов, страдавших ревматическими, желудочно-кишечными и кожными аутоиммунными заболеваниями, частота HBV-р у HBsAg-носителей была в 7 раз выше по сравнению с таковой среди перенесших инфекцию в прошлом [31]. В метаанализе, выполненном американскими авторами, среди больных воспалительными артропатиями, получавших БПВП и ГИБП, HBV-р наблюдалась в 14,6 и 1,6% случаев при хронической и перенесенной ранее HBV-инфекции соответственно [32].

В 2015 г. Американская ассоциация гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) опубликовала рекомендации по профилактике и лечению HBV-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая ИВРЗ) [33]. В зависимости от исходного HBV-статуса и планируемой иммуносупрессивной терапии выделены группы с высоким ($>10\%$), умеренным (1–10%) и низким ($<1\%$) риском HBV-р (табл. 1). Разумеется, по мере накопления данных клинических исследований этот список будет в дальнейшем корректироваться и пополняться новыми препаратами. Так, недавно был описан ряд случаев

Таблица 1 Группы риска HBV-р в соответствии с рекомендациями AGA (по [33], в модификации)

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-р
Группа высокого риска ($>10\%$)	Анти-В-клеточные препараты: ритуксимаб, офатумумаб - HBsAg+/анти-HBc+: 30–60% - HBsAg-/анти-HBc+: $>10\%$ ГК-терапия ≥ 4 нед - HBsAg+/анти-HBc+: $>10\%$ (умеренные/высокие дозы)*
Группа умеренного риска (1–10%)	иФНОα: ЭТЦ, АДА, ЦЗП, ИНФ - HBsAg+/анти-HBc+: 1–10% - HBsAg-/анти-HBc+: 1% АБА, УСТ - HBsAg+/анти-HBc+: 1–10% - HBsAg-/анти-HBc+: 1% ГК-терапия ≥ 4 нед - HBsAg+/анти-HBc+: 1–10% (низкие дозы)* - HBsAg-/анти-HBc+: 1–10% (умеренные/высокие дозы)*
Группа низкого риска ($<1\%$)	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат - HBsAg+/анти-HBc+: $<1\%$ - HBsAg-/анти-HBc+: $<<1\%$ ГК внутрисуставно - HBsAg+/анти-HBc+: $<<1\%$ - HBsAg-/анти-HBc+: $<<1\%$ Терапия ГК ≥ 4 нед - HBsAg-/анти-HBc+: $<1\%$ (низкие дозы)*

Примечания. ГК – глюкокортикоиды, иФНО α – ингибитор ФНО α , ЭТЦ – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ЦЗП – цертолизумаб пэггол, АБА – абатацепт, УСТ – устекинумаб; * – суточная доза ГК в пересчете на преднизолон: низкая (<10 мг), умеренная (10–20 мг), высокая (>20 мг).

Таблица 2 Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV [37]

HBV-статус	HBsAg	Анти-HBs	HBeAg	Анти- HBe	Анти-HBc	АЛТ	HBV ДНК сывороточный	HBV ДНК в печени
Хроническая инфекция								
HBeAg+	+	—	+	—	+	↑	↑↑	+
HBeAg-	+	—	—	+	+	↑	↑	+
Неактивное носительство	+	—	—	+	+	N	—/↑	+
Перенесенная (past) инфекция	—	±	—	±	+	N	—/↑	+
Разрешившаяся (resolved) инфекция	—	±	—	±	±	N	—	+
Скрытая инфекция	—	±	—	±	±	N	—/↑	+
Поствакцинальный статус	—	+	—	—	—	N	—	—

Примечания. N — норма, «+» — наличие, «—» — отсутствие, «±» — возможное наличие, «↑» — повышение, «↑↑» — выраженное повышение, «—/↑» — незначительное повышение.

HBV-р у больных РА и псориазом, которые получали тофацитиниб и секукинумаб без противовирусной профилактики [34, 35].

HBV-скрининг у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Скрининговое обследование для выявления HBV-инфекции необходимо выполнять всем пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, включая ГК, стандартные и «таргетные» БПВП, а также ГИБП. Сюда же относятся больные ИВРЗ, у которых имеются факторы риска HBV-инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением («внутривенная» наркомания, множественные и беспорядочные половые контакты, наличие заболеваний, передаваемых половым путем, ВИЧ-инфекция, HBV-инфицированные половые партнеры или домочадцы), больные, находящиеся на гемодиализе, пациенты, прибывшие из регионов с высокой распространенностью HBV-инфекции с частотой выявления HBsAg, составляющей 2%, и их дети, медицинские работники, работающие с биологическими жидкостями больных [36].

Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV представлена в табл. 2.

Профилактика реактивации HBV-инфекции

Ведение больных ИВРЗ с HBV-инфекцией определяется результатами скрининга. В соответствии с современными рекомендациями, всем HBsAg-положительным пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, необходимо определение вирусной нагрузки и функциональных печеночных тестов с последующим направлением к специалисту-гепатологу для диагностики фазы HBV-инфекции. При наличии ХГВ (повышение уровня АЛТ, HBV ДНК >2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) пациенту с ИВРЗ показана противовирусная терапия аналогами нуклеозидов или нуклеотидов (энтекавир или тенофовир), которая проводится по общим правилам для иммунокомпетентных больных.

При хронической HBV-инфекции превентивная противовирусная терапия показана пациентам с ИВРЗ из групп высокого или умеренного риска HBV-р, соответственно рекомендациям AGA (см. табл. 1). В случае пере-

несенной/разрешившейся инфекции (HBsAg-/анти-HBc+) профилактическое назначение противовирусных препаратов рекомендуется только больным ИВРЗ, входящим в группу высокого риска, а также пациентам, получающим ГК в высоких и средних дозах в течение 4 нед и более.

Превентивную противовирусную терапию рекомендуют начинать за 4 нед до начала иммуносупрессивной терапии и продолжают в течение по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания (18 мес после прекращения терапии ритуксимабом). Во время терапии необходим регулярный мониторинг уровня виремии и активности трансаминаз каждые 4–12 нед. У больных с латентной HBV-инфекцией при лечении ритуксимабом рекомендуется мониторинг титра анти-HBs, так как их снижение или исчезновение является первым предвестником появления HBsAg и развития HBV-р.

Больным, ранее не контактировавшим с HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs-), рекомендуют вакцинацию против гепатита В, особенно если эти пациенты имеют факторы риска данной инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением (см. выше). Пациентам, в прошлом вакцинированным против гепатита В (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs+) и имеющим титры анти-HBs >10 МЕ/мл, профилактику не назначают.

Таким образом, проблема ХГВ в современной ревматологии по-прежнему остается актуальной как в научном, так и в практическом плане. Она еще содержит достаточное количество вопросов, ответы на которые только предстоит найти в будущем. Несомненно, что какой-либо прогресс в данном направлении может быть достигнут только при тесном сотрудничестве ревматологов и гепатологов.

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 / REFERENCES

1. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6
2. Юшук НД, Знойко ОО. Гепатит В. В кн.: Юшук НД, Венгеров ЮА, редакторы. Инфекционные болезни: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 616-36. [Yushchuk ND, Znojko OO. Hepatit V. In: Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. *Infekcionnye bolezni: Nacional'noe rukovodstvo* [Infectious Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 616-36 (In Russ.)].
3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
4. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):125-37. doi: 10.1016/j.rdc.2009.03.006
5. Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, et al. Serological prevalence of hepatitis B virus infection among patients with different rheumatic disease: A prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):281. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5467
6. Cacoub B, Saadoun D, Bourliere M, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol*. 2005;43:764-70. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.029
7. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):616-26. doi: 10.1002/art.27240
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
9. Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nation-wide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun*. 2015;65:74-81. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.008
10. Mazzaro C, Maso LD, Mauro E, et al. Survival and prognostic factors in mixed cryoglobulinemia: data from 246 cases. *Diseases*. 2018;6(2). pii: E35. doi: 10.3390/diseases6020035
11. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis*. 2016 Jul;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018
12. D'Amico E, Pace-Palitti V, Di Lembo E, Palazzi C. Successful treatment of hepatitis B virus infection and related cryoglobulinemic purpura with nucleoside/nucleotide analogues. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):155.
13. Viganò M, Martin P, Cappelletti M, Fabrizi F. HBV-associated cryoglobulinemic vasculitis: remission after antiviral therapy with entecavir. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(1):65-73. doi: 10.1159/000355778
14. Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R179. doi: 10.1186/ar2868
15. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1352-5. doi: 10.1136/ard.2009.127233
16. 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
17. Giardina AR, Ferraro D, Ciccia F, et al. No detection of occult HBV-DNA in patients with various rheumatic diseases treated with anti-TNF agents: a two-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1):25-30.
18. Biondo MI, Germano V, Pietrosanti M, et al. Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumour necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):482-4. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.014
19. Ballanti E, Conigliaro P, Chimenti MS, et al. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients. *Drug Dev Res*. 2014 Nov;75 Suppl 1:S42-5. doi: 10.1002/ddr.21193
20. Kato M, Atsumi T, Kurita T, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in Hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2209-14. doi: 10.3899/jrheum.110289
21. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1719-25. doi: 10.1136/ard.2010.148783
22. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2
23. Ye H, Zhang XW, Mu R, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):119-23. doi: 10.1007/s10067-013-2385-1
24. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016 May;19(5):470-5. doi: 10.1111/1756-185X.12359
25. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: A multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1051-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209973
26. American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference, Reactivation of Hepatitis B; March 21–22, 2013. Arlington, VA; 2013.
27. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1624-5.
28. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686-7. doi: 10.1136/ard.62.7.686
29. Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor activates a conserved innate antiviral response to hepatitis B virus that destabilizes nucleocapsids and reduces nuclear viral DNA. *J Virol*. 2007;81(14):7351-62. doi: 10.1128/JVI.00554-07
30. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):831-6.
31. 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
32. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):724-31. doi: 10.1002/acr.23346
33. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):221-44.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038

34. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):780-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322
35. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, et al. Safety profile of secukinumab in treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C: A multicentric prospective cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Oct 10;98(9):829-34. doi: 10.2340/00015555-2989
36. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Hepatitis B reactivation in rheumatic diseases: screening and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):133-49. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.012
37. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):767-80. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.008

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Абдурахманов Д.Т. <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

Вопросы для самоконтроля

1. Какой показатель обязательно учитывается при характеристике фазы хронической HBV-инфекции?
А. СОЭ
Б. С-реактивный белок
В. Холестерин
Г. Уровень виремии
Д. Общий билирубин сыворотки
2. Что не является характерным для фазы латентной HBV-инфекции?
А. HBsAg-
Б. Анти-HBc+
В. Анти-HBs+
Г. Нормальный уровень АЛТ
Д. Не характерно все перечисленное
3. Какой показатель является ключевым в диагностике и мониторинге HBV-р?
А. СОЭ
Б. С-реактивный белок
В. Холестерин
Г. АЛТ
Д. Общий билирубин сыворотки
4. Интерпретируйте результаты скрининга на маркеры HBV.
4.1. HBsAg-, анти-HBs±, HBeAg-, анти-HBe±, анти-HBc+, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-/↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.2. HBsAg+, анти-HBs-, HBeAg+, анти-HBe-, анти-HBc+, АЛТ ↑, HBV ДНК сыв. ↑↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.3. HBsAg-, анти-HBs±, HBeAg-, анти-HBe±, анти-HBc±, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-/↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.4. HBsAg+, анти-HBs-, HBeAg-, анти-HBe+, анти-HBc+, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-/↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.5. HBsAg-, анти-HBs+, HBeAg-, анти-HBe-, анти-HBc-, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
5. Укажите длительность превентивной противовирусной терапии после окончания лечения ритуксимабом.
А. 1 мес
Б. 2 мес
В. 8 мес
Г. 12 мес
Д. 18 мес

Ответы — на с. 237

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

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. Трубецкая, 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



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

Разработка «таргетных» пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов – ингибиторов Янус-киназы (Janus kinase, JAK), первым представителем которых является тофацитиниб (ТОФА), рассматривается как крупное достижение биологии и медицины начала XXI в. В части I обзора были рассмотрены материалы исследований, касающихся эффективности и безопасности ТОФА при ревматоидном артрите (РА). Расширение представлений о механизмах развития и хронизации воспаления, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах ТОФА на модели РА создало теоретические и клинические предпосылки для изучения эффективности ТОФА при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) и хронических воспалительных «неревматических» болезнях. В части II обзора обобщены новые данные, позволяющие сформулировать основные направления дальнейших клинических и фундаментальных исследований, цель которых – расширение показаний и персонализация терапии ингибиторами JAK у пациентов с ИВРЗ.

Ключевые слова: ингибиторы Янус-киназы; тофацитиниб; иммуновоспалительные ревматические заболевания.
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):214–224.

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

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

The design of targeted oral anti-inflammatory drugs, such as Janus kinase (JAK) inhibitors, the first representative of which is tofacitinib (TOFA), is considered a major achievement in biology and medicine early in the 21st century. Part I of the review considers the materials of studies evaluating the efficacy and safety of TOFA in rheumatoid arthritis (RA). The expansion of ideas about the mechanisms of development and chronicity of inflammation and the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of TOFA using a RA model has created theoretical and clinical prerequisites for studying the efficacy of TOFA in other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) and chronic inflammatory non-rheumatic diseases. Part II of the review summarizes new data that allow one to formulate main areas of further clinical and fundamental studies, the objective of which is to expand indications for and to personalize therapy with JAK inhibitors in patients with IMIRDs.

Keywords: JAK inhibitors; tofacitinib; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases.

For reference: Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part II). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):214–224 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224

Разработка «таргетных» пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов – ингибиторов Янус-киназы (Janus

kinase, JAK) [1, 2], первым представителем которых является тофацитиниб (ТОФА), рассматривается как крупное достижение био-

логии и медицины начала XXI в. В первой части обзора рассмотрены материалы, касающиеся эффективности и безопасности ТОФА при ревматоидном артрите (РА), который является официально зарегистрированным показанием для его применения в ревматологии; ТОФА широко используется для лечения этого заболевания практически во всех странах мира, в том числе в России [3]. Углубление знаний о механизмах развития и хронизации воспаления, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах ТОФА на модели РА, безопасности длительной терапии создало теоретические и клинические предпосылки для изучения эффективности ТОФА при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) и хронических воспалительных «неревматических» болезнях [4–6]. Во второй части обзора обобщены новые данные, позволяющие сформировать основные направления дальнейших клинических и фундаментальных исследований, цель которых – расширение показаний и персонализация терапии ингибиторами JAK у пациентов с ИВРЗ.

Псориатический артрит

Псориатический артрит (ПсА) – ИВРЗ, которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни» [7], а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов (СпА) [8], находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. ПсА – гетерогенное заболевание в отношении как патогенеза, характеризующегося комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоим-

мунных и аутовоспалительных механизмов [9–12], так и спектра клинических проявлений, вариантов течения и исходов, и фактически он представляет собой клинко-иммунологический синдром. В настоящее время в лечении ПсА достигнут существенный прогресс, связанный с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13–18], блокирующих патогенетически значимые цитокины (табл. 1), такие как ФНО α , ИЛ12/23, ИЛ17, а в последнее время – ТОФА [19, 20], который зарегистрирован для лечения этого заболевания и включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Национального фонда псориаза (National Psoriasis Foundation, NPF) по лечению ПсА [21].

Эффективность ТОФА (5 мг 2 раза в день) при ПсА была исследована в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III: 12-месячном РКИ OPAL Broaden [22] и 6-месячном РКИ OPAL Beyond [23] (табл. 2 и 3). В РКИ OPAL Broaden [22, 24] были включены пациенты (n=373), не получавшие ранее ГИБП, находившиеся на стабильной терапии БПВП. Как видно из таблиц, лечение ТОФА 10 мг 2 раза в день превосходило по эффективности ПЛ по ACR20/50/70, динамике HAQ (Health Assessment Questionnaire) и PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75, а также LEI (Leeds Enthesitis Index) (p<0,001). При оценке динамики mTSS (van der Heijde-modified Total Sharp Score) через 12 мес у 91–98% пациентов, получавших ТОФА, а также МАТ к ФНО α –АДА, не отмечено рентгенологического прогрессирования деструкции суставов [25]. Не выявлено достоверных различий в эффективности терапии

Таблица 1 Основные механизмы развития ПсА (по [10, 11], в собственной модификации)

Цитокины	Область гиперпродукции или экспрессии	Клетки	Значение	Эффективность «таргетной» терапии
ФНО α	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, Т-клетки, ФПС, В-клетки	Активация циркулирующих и резидентных клеток в отношении синтеза цитокинов, молекул адгезии, хемокинов, ММП; активация остеокластов, костная резорбция	Ингибиторы ФНО α : высоко эффективны
ИЛ23	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость, энтезисы	Макрофаги, дендритные клетки	Способствуют дифференцировке Th17-клеток, стимулируют синтез ГМ-КСФ	МАТ к ИЛ23: высоко эффективны
ИЛ17A/F	То же	Т-клетки, врожденные иммунные клетки, тучные клетки	Активация ФПС, хондроцитов, остеокластов; стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов и ММП; рекрутирование нейтрофилов	МАТ к ИЛ17A: высоко эффективны
ИЛ22	« «	Т-клетки, врожденные иммунные клетки	Активация ФПС, индукция остеокластогенеза и костной резорбции	Нет данных
ИЛ9	Синовиальная ткань	Th9-клетки	Активация периферических мононуклеарных клеток, стимуляция пролиферации патогенных Т-клеток	« «
ИЛ6	Синовиальная ткань, сыворотка	Макрофаги, активированные ФПС, В-клетки	Усиление синтеза провоспалительных цитокинов	МАТ к ИЛ6: умеренно эффективны
ИЛ15	Синовиальная ткань	Макрофаги	Стимуляция и поддержка Т-клеток и активация NK-клеток	Нет данных
ИЛ12	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, дендритные клетки	Стимуляция Th1-клеток	МАТ к ИЛ12/23: высоко эффективны
ИЛ1	Синовиальная ткань	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки	Провоспалительные сигналы	Данные противоречивы
ГМ-КСФ	Синовиальная ткань	Т-клетки, макрофаги, ФПС	Рекрутирование и активация иммунных клеток	Нет данных
ИФН γ	Синовиальная ткань	Т-клетки	Стимуляция фагоцитоза макрофагов, активация Т-клеток	« «

Примечание. ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; ФПС – фибробластоподобные синовиоциты; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор; МАТ – моноклональные антитела; ММП – матриксные металлопротеиназы; NK-клетки – клетки – естественные киллеры, ИФН γ – интерферон γ .

Таблица 2 Общая характеристика исследований OPAL Broaden и OPAL Beyond

Характеристика	OPAL Broaden [22]	OPAL Beyond [23]
План	12-месячное многоцентровое РПКИ с параллельными группами (с двумя группами ПЛ и активным контролем)	6-месячное многоцентровое РПКИ с параллельными группами (ПЛ-контроль)
Популяция	Пациенты с активным ПсА, резистентные по крайней мере к одному стандартному БПВП, в связи с неэффективностью или плохой переносимостью не получавшие ранее ингибиторы ФНО	Пациенты с активным ПсА, резистентные по крайней мере к одному ингибитору ФНО в связи с неэффективностью или НР по мнению лечащего врача
Лечение	ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=107) ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=104) Все пациенты получают стабильную дозу БПВП в течение всего периода исследования	ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=131) ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=132) Все пациенты получают стабильную дозу БПВП в течение всего периода исследования
Компараторы	АДА 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно (n=106) ПЛ (в течение 3 мес; n=105) Через 3 мес пациенты группы ПЛ переключаются на прием ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=52) или 10 мг 2 раза в день (n=53)	ПЛ (в течение 3 мес; n=105) Через 3 мес пациенты группы ПЛ переключаются на прием ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=66) или 10 мг 2 раза в день (n=65)
Оценка результатов	<i>Первичная конечная точка</i> Эффект по ACR20 через 3 мес Δ HAQ-DI $\geq 0,35$ через 3 мес <i>Вторичные конечные точки</i> ACR20 через 2 нед, 6 мес и 12 мес Δ ACR-компонентов Δ прогрессирования и отсутствие mTSS (van der Heijde-modified Total Sharp Score) через 12 мес Эффект ACR50/70 через 3, 6 и 12 мес Эффект PASI75 через 3, 6 и 12 мес Эффект по PsACR через 3, 6 и 12 мес Δ LEI, Δ SPARCC, Δ DSS через 3, 6 и 12 мес Δ SF-36, FACIT-F (общий счет) через 3, 6 и 12 мес <i>Другие исходы</i> Эффект MDA через 3, 6 и 12 мес Δ DLQI, Δ ISI через 3, 6 и 12 мес Δ HAQ-DI через 6 и 12 мес Δ компонентов ACR через 6 и 12 мес	Эффект по ACR20 через 3 мес Δ HAQ-DI $\geq 0,35$ через 3 мес ACR20 через 2 нед, 6 мес и 12 мес Δ ACR-компонентов Эффект ACR50/70 через 3 и 6 мес Эффект PASI75 через 3 и 6 мес Эффект по PsACR через 3 и 6 мес Δ LEI, Δ SPARCC, Δ DSS через 3 и 6 мес Δ SF-36 через 3 и 6 мес Эффект MDA через 3 и 6 мес Δ DLQI, Δ ISI через 3 и 6 мес Δ HAQ-DI через 12 мес Δ компонентов ACR через 6 мес

Примечание. РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование; НР – нежелательные реакции; ПЛ – плацебо; АДА – адалиумаб.

(ACR20/50/70; HAQ-DI; PASI75) у пациентов с «ранним» ПсА (длительность <2 лет) и «развернутым» ПсА (длительность >2 лет) [26]. Эффективность ТОФА при ПсА подтверждена РКИ OPAL Beyond [23], в которое были включены пациенты (n=345) с недостаточным эффектом ингибиторов ФНО α . Следует обратить внимание, что эффект по ACR70 и PASI75 был достоверно выше, чем в группе ПЛ, только при использовании высокой дозы ТОФА (10 мг).

В обоих исследованиях отмечена более выраженная положительная динамика показателей PRO (Patient-Reported Outcome) – SF-36 и FSACIT-F, а также DSS (Dactylitis Severity Score), но различия по сравнению с ПЛ были статистически не достоверны [27]. При этом в группе ПЛ динамика клинических показателей в промежутке между 6 и 12 мес, после переключения на прием ТОФА (5 мг 2 раза в день), была такая же, как и в основной группе, пациенты которой начали лечение с ТОФА.

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

Конечные точки	OPAL Broaden [22]				OPAL Beyond [23]		
	ПЛ (n=105)	ТОФА 5 мг (n=107)	ТОФА 10 мг (n=104)	АДА 40 мг (n=106)	ПЛ (n=131)	ТОФА 5 мг (n=131)	ТОФА 10 мг (n=132)
Первичные конечные точки							
ACR20	33%	50% (p=0,01)	61% (p<0,001)	52%	24%	50% (p<0,001)	47% (p<0,001)
HAQ	-0,18	-0,35 (p=0,006)	-0,40 (p<0,001)	-0,38	-0,14	-0,39	-0,35
Вторичные конечные точки							
PASI75	15%	43% (p<0,001)	44% (p<0,001)	39%	14%	21% (p>0,05)	43% (p<0,001)
ACR50	19%	28% (p<0,001)	40% (p<0,001)	33%	15%	30% (p<0,003)	28% (p<0,007)
ACR70	5%	17% (p=0,004)	14% (0,02)	19%	10%	17% (p>0,05)	14% (p>0,05)
LEI	-0,4	-0,8 (p>0,05)	-1,5 (p<0,001)	-1,1	-0,5	-1,3	-1,3
DSS	-2,0	-3,5	-5,5	-4,0	-1,9	-5,2	-5,4
SF-36	2,1	5,2	5,2	5,2	1,7	5,0	4,1
FACIT-F	3,3	7,0	6,0	6,0	3,0	7,0	5,8

Примечание. Объяснение в тексте.

Представляют интерес данные анализа специфических для ПсА «конечных» точек: PASDAS (PsA Disease Activity Score), DAPSA (Disease Activity Index for Reactive arthritis/PsA), CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index – только в исследовании OPAL Beyond) [28], положительная динамика которых на фоне ТОФА достоверно превосходила ПЛ ($p < 0,01$). Кроме того, анализ результатов исследований OPAL Broaden и OPAL Beyond свидетельствует о достоверной ($p \leq 0,05$) положительной динамике боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 6 и 12 мес, а также других компонентов PRO, включая PGJS (Patient Global Joint and Skin Assessment), усталости (FACIT-F), основных компонентов SF-36 и EuroQuol 5-dimension 3-level Score и качества жизни (Ankylosing Spondylitis Quality of Life; $p \leq 0,05$ во всех случаях), начиная с 3-го месяца, сохраняющаяся до окончания соответствующих исследований. По данным суммарного анализа материалов OPAL Broaden и OPAL Beyond [29], через 3 мес эффективность ТОФА 5 мг 2 раза в день была достоверно выше, чем ПЛ ($p \leq 0,05$, во всех случаях), по ACR20 (50,0% против 28,0%), по ACR50 (29,0% против 12,3%) и по ACR70 (16,8% против 7,6%). Отмечено достоверное улучшение индекса HAQ-DI по сравнению с исходным (-0,38 против -0,16; $p < 0,001$), индекса PASI75 (32% против 14,3%), энтезитов (-1,2 против -0,5) и дактилита (-4,6 против -2,5). В группе, получавшей ТОФА, у значительно большего числа пациентов отмечены положительная динамика HAQ-DAI (51,4% против 29,1%), исчезновение энтезитов (36,7% против 21,5%) и дактилита (43,3% против 30,6%).

OPAL Balance – открытое долгосрочное расширенное исследование, в которое вошли пациенты, наблюдавшиеся в РКИ OPAL Broaden и OPAL Balance, которое планируется проводить в течение 3 лет [30, 31]. В исследование включено 686 пациентов, которые в зависимости от эффекта терапии получают ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день. Предварительные результаты (табл. 4) свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТОФА в течение 24–36 мес лечения в отношении как активности поражения суставов, так и кожи, а также снижения интенсивности болей в суставах. В рамках этого исследования также было показано, что у пациентов, завершивших 24-месячный курс комбинированной терапии ТОФА и метотрексатом ($n=180$), отмена метотрексата (группа монотерапии ТОФА; $n=90$) не приводит к снижению эффективности терапии по сравнению с комбинированной терапией ТОФА и метотрексатом ($n=89$) в течение последующих 12 мес лечения [31].

Лечение ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день в комбинации с БПВП при ПсА характеризовалось приемлемыми профилями безопасности и переносимости, существенно не различавшимися у пациентов, которые получали лечение с начала исследования или «переключались» на прием ТОФА (группа ПЛ) через 3 мес после начала исследования.

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит (АС) – основной представитель группы СпА, кардинальной чертой кото-

рого является поражение осевого скелета, связанного с развитием воспаления мест прикрепления связок к позвоночнику (энтезисов), крестцово-подвздошных и периферических суставов [32]. Теоретическим обоснованием эффективности ТОФА при АС является модуляция оси ИЛ23/ИЛ17 за счет блокирования JAK2-TYK2/STAT3-STAT4, JAK1-TYK2-STAT5, участвующих в сигнализации ИЛ12, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ22 и, вероятно, других патогенетически значимых для этого заболевания воспалительных медиаторов (ИЛ15, ИФН γ и др.) [16, 17, 33, 34], сигнализация которых опосредуется JAK [35]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТОФА при АС [36, 37], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным магнитно-резонансной томографии) и высоким базальным уровнем С-реактивного белка (СРБ). Это соответствует материалам РКИ фазы II/III об эффективности при АС селективного ингибитора JAK1 – упадацитиниба [38].

Ювенильный идиопатический артрит

Изучение места ингибиторов JAK в педиатрической ревматологии только начинается [39]. Предварительные результаты фармакокинетических исследований и безопасности (РКИ фазы I) [40] и экспериментальных исследований [41], а также предварительные результаты РКИ фазы III свидетельствуют о хороших перспективах применения ТОФА при различных субтипах ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). В РКИ фазы III [42] было включено 225 пациентов (возраст от 2 до 18 лет), среди которых 184 страдали полиартикулярным ЮИА, 20 ПсА и 21 – артритом, связанным с энтезитом. План исследования был характерен для испытаний лекарственных препаратов в педиатрии: все пациенты в течение 18 нед (фаза I) получали ТОФА (доза зависела от массы тела ребенка), а затем пациенты, достигшие эффекта (ACR30), были рандомизированы 1:1 на две группы (фаза II), среди которых половина получали ТОФА, а другая половина – ПЛ. Эффект оценивался по частоте обострений (первичная конечная точка) и эффекту по ACR30/50/70, HAQ и JADAS27-CRB (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (педиатрические версии). Через 18 нед 173 (76,9%) из 225 пациентов (142 с полиартикулярным ЮИА, 15 с ПсА и 16 с артритом, связанным с энтезитом) были включены в фазу II. У пациентов с полиартикулярным ЮИА частота обострений (29,2%) была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (52,9%; $p=0,0041$). Эффективность терапии по кри-

Таблица 4 Эффективность ТОФА при ПсА, по данным ORAL Balance (промежуточный анализ 24 мес терапии)

Показатели	ТОФА (все пациенты; $n=686$)			
	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
ACR20, n/N (%)	448/634 (70,7)	422/579 (74,0)	264/341 (77,4)	55/82 (67,1)
ACR50, n/N (%)	298/633 (47,1)	284/570 (49,8)	183/342 (53,5)	41/82 (50,0)
ACR70, n/N (%)	194/636 (30,5)	184/570 (32,1)	124/341 (36,1)	22/82 (26,8)
Δ HAQ-DI, среднее (n)	-0,5 (636)	-0,5 (571)	-0,5 (342)	-0,6 (81)
PSARS, n/N (%)	464/632 (73,4)	431/566 (76,2)	271/339 (79,9)	61/82 (74,4)
Эффект PASI75, n/N (%)	263/433 (60,7)	250/396 (63,1)	158/242 (61,2)	40/58 (69,0)
Δ LEI, среднее (n)	-1,7 (418)	-1,7 (371)	-1,8 (220)	-1,8 (56)
Δ DSS, среднее (n)	-7,2 (336)	-7,7 (300)	-7,1 (186)	-7,3 (48)
Δ Боль, среднее (n)	-26 (634)	-26,8 (570)	-29,4 (342)	-32,6 (81)

териям ACR30/50/70 в группе ТОФА (70; 65,7 и 54,3%) был достоверно выше, чем ПЛ (47,1; 47,1 и 37,1%; $p=0,006$, $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). Активность заболевания (индекс JADAS27-СРБ) стабилизировалась у пациентов, получавших ТОФА, и возрастала в группе ПЛ. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР; 77,3% против 74,1%) и тяжелых НЛР (1,1% против 2,4%) в сравниваемых группах не различалась. Таким образом, ТОФА можно рассматривать как перспективный препарат для лечения ЮИА.

Другие иммуновоспалительные ревматические заболевания

Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шёгрена (СШ), системной склеродермии (ССД) и идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), особое внимание привлекают нарушения регуляции синтеза ИФН типа I [43, 44], а также ИФН типа II (γ), которые, с одной стороны, подавляют репликацию вирусов и координируют врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ, а с другой — могут принимать участие в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления. В организме человека ИФН типа I является паракринным и аутокринным «регулятором» многообразных биологических процессов — модуляции врожденного и приобретенного иммунитета, подавлении клеточной пролиферации и репликации вирусом. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «генный автограф ИФН типа I» (Type I IFN gene signature, IFNGS). ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon-alpha/beta receptor, IFNAR), состоящим из одной цепи ИФН α -рецептора (IFNAR1) и одной цепи ИФН β -рецептора (IFNAR2), который относится к рецепторам цитокинов типа II, ассоциированных с сигнальным путем JAK (JAK1 и TYK2) / STAT. Это является обоснованием для применения ингибиторов JAK в лечении этих заболеваний, которые в настоящее время условно определяются как приобретенные интерферопатии типа I [44].

Системная красная волчанка

СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [45]. СКВ рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, при котором генетические факторы в большей степени связаны с определенными клинико-иммунологическими вариантами, чем

с заболеванием в целом. Патогенетические механизмы развития СКВ определяются сложным нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, приводящим к нарушению толерантности к собственным аутоантигенам, которое связано с ослаблением синтеза ИЛ2 и поляризацией иммунного ответа по Th17-типу в сочетании с дефектом Т-регуляторных лимфоцитов и избыточной активацией аутореактивных В-клеток, развивающейся на фоне В-клеточной лимфопении [46, 47]. Отмечена связь между развитием СКВ и полиморфизмом генов, участвующих в сигнализации JAK-STAT (JAK2, TYK2 и STAT4) [48], и гиперпродукцией широкого спектра JAK-STAT-зависимых цитокинов, в первую очередь ИФН типа I (ИФН α/β), ИФН γ , а также ИЛ2, ИЛ6, ИЛ21, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др. [49, 50]. Все это вместе взятое привлекло внимание к возможности использования ингибиторов JAK в лечении СКВ [50, 51]. Данные экспериментальных исследований, касающиеся применения ТОФА у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным синдромом (NZB/NZWf1, MRL, MRL/lpr), суммированы в табл. 5 [52–54]. Как видно из таблицы, ТОФА обладает способностью подавлять развитие клинических проявлений нефрита, кожи, нарушения функции сосудов (эндотелий-зависимую вазодилатацию) и иммунологическую активность болезни (антитела к ДНК), что ассоциируется с подавлением синтеза ФНО α , ИФН α , ИЛ17, ИЛ6, ИЛ2 и генов, участвующих в сигнализации ИФН (*Ifit3*, *Isg15*), и *Mx1*, *STAT1*, *Isg15*, *Ifit1*. Недавно была продемонстрирована эффективность ТОФА при семейной ознобленной (chilblain) волчанке [55, 56], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [57]. У пациента, страдающего РА, осложненным СКВ, применение ТОФА привело к снижению титров анти-ДНК [58]. Н. You и соавт. [59] суммировали данные, касающиеся применения ТОФА (5 мг 2 раза в день) у 10 пациентов с СКВ. Установлена быстрая положительная динамика артрита (4 пациента) и кожной сыпи (6 пациентов) в отсутствие нормализации титров анти-ДНК и С3-компонента комплемента. Недавно были представлены предварительные результаты РКИ (фаза Ib/IIa), в которое было включено 30 пациентов с СКВ, получавших ТОФА (5 мг 2 раза в день) или ПЛ [60]. Стратификация пациентов основывалась на присутствии (или отсутствии) аллеля STAT4, ассоциирующегося с риском развития СКВ. В этом исследовании продемонстрированы удовлетворительная переносимость ТОФА, подавление активности ИФН-зависимых генов («ИФН-автограф»), снижение уровня гранулоцитов низкой плотности и образования нейтрофильных внутриклеточных ловушек (Neutrophil extracellular traps, NET), а также фосфорилирования STAT в «иммунных» клетках. Кроме того, отмечено увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), снижение жесткости сосудистой стенки и некоторых других биомаркеров, отражающих потенциально положительные кардиоваскулярные эффекты ТОФА при СКВ. В связи с этим представляют интерес данные РКИ (фаза II; $n=314$; 24 нед), касающиеся положительного влияния барицитиниба (ингибитор JAK1/JAK2) на поражение кожи и суставов, а также

Таблица 5 Влияние ТОФА на течение заболевания у мышей с волчаночноподобным синдромом

Авторы, источник	Модель	Основные эффекты
Е. Ripoll и соавт. [52]	NZB/NZWf1	↓Нефрит, ↑выживаемость, ↓антитела к ДНК
К. Ikeda и соавт. [53]	NZB/NZWf1; MRL	↓Нефрит, ↓антитела к ДНК
У. Furumoto и соавт. [54]	MLR/lpr	↓Нефрит, ↓поражение кожи, ↓антитела к ДНК, ↓АНФ, ↓дисфункция эндотелия сосудов

индексы активности СКВ — SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B и общую оценку состояния пациента врачом (Physician's Global Assessment) [61]. Установлена эффективность барицитиниба у пациентов с тремя формами моногенных интерферонопатий типа I — синдром CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature), синдром SAVI [Stimulator of IFN genes-associated (STING associated) vasculopathy] и синдром Aicardi Goutieres [62, 63].

Идиопатические воспалительные миопатии

ИБМ представляют собой группу редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам аутоиммунных ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением поперечно-полосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости и включающих следующие основные подтипы: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ, аутоиммунная некротизирующая миопатия, спорадический миозит с включениями и некоторые другие более редкие субтипы [64]. Важное значение в развитии ИБМ играет активация врожденного иммунитета, а именно — плазматоцитидные и миелоидные дендритные клетки, синтезирующие ИФН типа I. В биоптатах скелетной мускулатуры пациентов с ДМ выявлены гиперэкспрессия многих ИФН-стимулированных генов [65, 66], увеличение концентрации ИФН α [67, 68] и ИФН β [69] в сыворотках пациентов, а обнаружение «интерферонового автографа» в клетках периферической крови коррелирует с активностью заболевания [70]. Эффективность ТОФА в отношении кожных, мышечных, легочных (интерстициальное заболевание легких) и кальциноза [71–79], в том числе при «амиопатическом» и ювенильном ДМ, а также других ингибиторов JAK [80, 81], продемонстрировано в серии клинических наблюдений, включающих более 40 пациентов. По данным исследования STIR (Study of tofacitinib in refractory Dermatomyositis), в которое было включено 9 пациентов, лечение ТОФА (11 мг) ассоциировалось с достоверным улучшением (DOI — definition of Improvement) по критериям IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies; $p=0,0005$), коррелирующим со снижением концентрации хемокинов (CXCL-9/10) [82]. Динамики титров миозит-специфических антител не отмечено. У 4 из 9 пациентов (44,4%), получавших ГК (20 мг/сут), в трех случаях удалось отменить ГК-терапию. Особый интерес представляют данные, касающиеся эффективности ТОФА при так называемом амиопатическом ДМ [72, 74, 77], ассоциирующемся с синтезом антител к MDA5 (anti-melanoma differentiation-associated protein 5) и развитием быстропрогрессирующего интерстициального заболевания легких [83].

Синдром Шёгрена

СШ — ИБРЗ неизвестной этиологии, характерными проявлениями которого служат хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита, разнообразные системные проявления, в первую очередь васкулит, иммунные нарушения (аутоантитела Ro/La, ревматоидные факторы и др.) и высокий риск развития лимфом [84]. Ведущую роль в патогенезе СШ играют актива-

ции врожденного (плазматоцитидные дендритные клетки) и В-клеточного иммунитета. Более чем у 50% пациентов с СШ в слюнных железах и клетках периферической крови выявляется экспрессия генов, связанных с ИФН типа I и II. Установлена связь между развитием СШ и носительством генов интерфероновых сигнальных путей [85, 86]. Гиперпродукция BAFF (B-cell activating factor), которая индуцируется ИФН типа I и II, отражает связь между активацией врожденного иммунитета и аутоиммунитетом при СШ. В недавних исследованиях был выделен субтип СШ, характеризующийся выраженной гиперпродукцией ИФН и ИФН-зависимых белков (IL10/CXCL10, CXCL9), а также BAFF [87]. Важную роль в развитии СШ играют эпителиальные клетки слюнных желез, которые обладают способностью синтезировать «провоспалительные» цитокины и BAFF. Установлено, что ингибитор JAK-1 (филготииниб) подавляет экспрессию генов ИФН и BAFF в эпителиальных клетках слюнных желез у мышей NOD/ShiLtJ (экспериментальная модель СШ), что ассоциируется с усилением образования слюны и подавлением инфильтрации слюнных желез лимфоидными клетками [88]. Данные РПКИ формы ТОФА в отношении офтальмологических проявлений СШ, ассоциирующейся с подавлением экспрессии HLA-DR в клетках конъюнктивы, инфильтрации CD11+ клетками и содержания ФНО, ИЛ23 и ИЛ17 в роговице [89].

Системная склеродермия

ССД — системное ИБРЗ, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [90, 91], связанным с нарушением синтеза ИФН типа I [92, 93]. В сыворотке и коже пациентов с ССД обнаруживается избыточное содержание ИФН [93]. Лечение ИФН α может приводить к развитию ССД [94] или к ухудшению функции легких и кожи при ССД [95]. Избыточное фиброобразование при ССД связывают с трансформирующим фактором роста β . STAT3 — важный клеточный регулятор дифференцировки фибробластов в миофибробласты, приводящей к увеличению синтеза проколлагена типа I [96]. При этом в коже у пациентов с ССД обнаруживается гиперэкспрессия IRF 7 (interferon regulatory factor 7), который обладает способностью потенцировать фиброз кожи, опосредуемый трансформируемым фактором роста β [97]. Другой точкой приложения ингибиторов JAK может быть ИЛ6, который рассматривается как важный медиатор фиброза при этом заболевании [98]. Данные отдельных клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности ТОФА в отношении суставных и кожных проявлений ССД [99, 100].

Системные васкулиты

Гигантоклеточный артериит — системный васкулит с преимущественным поражением сосудов крупного калибра, в патогенезе которого большое значение играют JAK-зависимые цитокины — ИЛ6, ИЛ12, ИФН γ , ИЛ23, участвующие в поляризации иммунного ответа по Th1- и Th17-типам [101]. Введение ТОФА предотвращает аккумуляцию Th1-клеток и снижает образование ИФН γ , ИЛ17 и ИЛ21 в сосудистой стенке [102].

Таблица 6 Статус клинических исследований ТОФА в ревматологии

Заболевание	РПКИ	Статус или предварительные результаты
РА	См. ссылку [3]	Регистрация
ПсА	См. данную статью (табл. 2 и 3) Фаза III (NCT03736161)	Регистрация нд
АС	Фаза II Фаза III (NCT03502616)	Эффективен нд
СКВ	Фаза I (NCT02535689)	нд (завершено)
ДКВ	Фаза I (NCT03159936)	Набор
СШ	Фаза I–II (NCT00784719)	Снижение уровней воспалительных маркеров (завершено)
ДМ	Фаза II (NCT01135511) Фаза II (NCT03274076) Открытое (ChiCTR-1800016629)	Отсутствие эффекта (завершено) Умеренное улучшение (завершено) 100% выживаемость через 6 мес
ССД	Фазы I–II (NCT03002649)	нд
ЮИА	Фаза I (NCT01513902) Фаза III (NCT02592434) Фаза III (NCT030000439) Фаза III (NCT01500551)	Хорошая переносимость (завершено) Завершено; эффективен Набор Набор

Примечание. ДКВ – дискоидная красная волчанка; нд – нет данных.

Другой формой системного васкулита является болезнь Бехчета, характеризующаяся развитием язв в ротовой полости, на гениталиях, увеитом, поражением кожи и другими системными проявлениями, которые также патогенетически связаны с гиперпродукцией JAK-зависимых цитокинов, таких как ИЛ2, ИЛ12, ИФН γ [103]. По данным генетических исследований, риск болезни Бехчета ассоциируется с носительством полиморфизмов генов *IL23R*, *IL12R*, *JAK1*, *STAT3*, *STAT4* [104]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибиции ИЛ6 [105, 106] и ИЛ12/23 (устекинумаб) [107], сигнализация которых опосредована JAK-STAT с использованием соответствующих МАТ. Это создает предпосылки для проведения клинических испытаний ТОФА (и других ингибиторов JAK) при болезни Бехчета.

Имеются данные об эффективности ТОФА (10 мг 2 раза в день) у пациента с рефрактерным узелковым полиартериитом, резистентным к циклофосфамиду, широкому спектру ГИБП (ингибиторы ФНО α , ИЛ6, ритуксимаб) и плазмаферезу [108].

В аспекте расширения показаний для применения ТОФА в лечении иммуновоспалительных заболеваний человека большой интерес представляют данные, касающиеся эффективности этого препарата при широком круге

дерматологических заболеваний [2, 109–111], включая псориаз, атопический дерматит (атопическая экзема), гнездную алопецию (alopecia areata), витилиго, ладонно-подошвенный пустулез, идиопатическую многоформную эритему, генерализованную морфею с эозинофильным фасциитом, кожный саркоидоз и др., а также при воспалительных заболеваниях кишечника, в первую очередь язвенном колите [112, 113].

Таким образом, ТОФА – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, эффективных при РА и других ИВРЗ человека, – обладает уникальным механизмом действия, который связан с обратимым подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, обеспечивает быстрый и стабильный эффект при

различных фенотипах и эндотипах ИВРЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний. В настоящее время завершены и проводятся ряд РКИ (табл. 6), результаты которых позволяют определить истинное место ТОФА в ревматологии.

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 / REFERENCES

- Schwartz DM, Kanno Y, Villarin 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
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-1 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):62–79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 (In Russ.)].
- 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
- Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w

6. 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
7. Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006;33(2):210-2.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
9. Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):565-75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007
10. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 2;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
11. Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):645-56. doi: 10.1038/s41584-019-0285-8
12. Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориа́тический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685-91. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691 [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):685-91. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691 (In Russ.)].
13. Silvagni E, Bortoluzzi A, Ciancio G, Govoni M. Biological and synthetic target DMARDs in psoriatic arthritis. *Pharmacol Res*. 2019;149:104473. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104473
14. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacol Res*. 2019;148:104394. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104394
15. Chan J, Gladman D. Oral treatment options for AS and PsA: DMARDs and small-molecule inhibitors. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):415-26. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.0
16. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86 (In Russ.)].
17. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Ли́ла АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-6. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406 [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-6. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406 (In Russ.)].
18. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориа́тического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):75-82. doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82 [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):75-82. doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82 (In Russ.)].
19. Paik J, Deeks ED. Tofacitinib: A review in psoriatic arthritis. *Drugs*. 2019;79(6):655-63. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3
20. 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
21. 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
22. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
23. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
24. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden — a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000
25. Van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Radiographic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis patients treated with tofacitinib or adalimumab. *J Rheumatol*. 2019. doi:10.3899/jrheum.180971
26. Nash P, Greenwald M, Lin L, et al. The impact of time since first diagnosis on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-time-since-first-diagnosis-on-the-efficacy-and-safety-of-tofacitinib-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/>
27. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open*. 2019;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808
28. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0
29. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131
30. Nash PCL, Kivitz AJ, Mease PJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the second interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-second-interim-analysis-of-opal-balance-an-openBAC/>
31. Nash P, Coates L, Mease P, et al. Tofacitinib as Monotherapy Following Methotrexate Withdrawal in Patients with Psoriatic Arthritis Previously Treated with Open-label Tofacitinib + Methotrexate: A Randomized, Placebo-controlled Sub-study of OPAL Balance [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-as-monotherapy-following-methotrexate-withdrawal-in-patients-with-psoriatic-arthritis-previously-treated-with-open-label-tofacitinib-methotrexate-a-randomized-placebo-controlled-sub-st/>
32. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182
33. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Sep 24. doi: 10.1038/s41584-019-0294-7
34. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356

35. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):197-205. doi: 10.1093/rheumatology/key070
36. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
37. Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
38. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
39. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK inhibitors in rheumatology: implications for paediatric syndromes? *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):83. doi: 10.1007/s11926-018-0792-7
40. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Dec 28;15(1):86. doi: 10.1186/s12969-017-0212-y
41. Collinge M, Ball DJ, Bowman CJ, et al. Immunologic effects of chronic administration of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in cynomolgus monkeys and rats – Comparison of juvenile and adult responses. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;94:306-22. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.02.006
42. Brunner H, Synoverska O, Ting T, et al. Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71(suppl 10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-for-the-treatment-of-polyarticular-course-jvenile-idiopathic-arthritis-results-of-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-withdrawal-study/> (accessed February 17, 2020).
43. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 (In Russ.)].
44. 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
45. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
46. Catalina MD, Owen KA, Labonte AC, et al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Harnessing big data to understand the molecular basis of lupus. *J Autoimmun*. 2019 Dec 2:102359. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102359
47. 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
48. Song K, Liu L, Zhang X, Chen X. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2019;210:108272. doi: 10.1016/j.clim.2019.108272
49. 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
50. Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: Integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their inhibition with an oral agent. *Cells*. 2019;8(8). doi: 10.3390/cells8080898
51. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1
52. Ripoll E, de Ramon L, Draibe Bordignon J, et al. JAK3-STAT pathway blocking benefits in experimental lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:134. doi: 10.1186/s13075-016-1034-x
53. Ikeda K, Hayakawa K, Fujishiro M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: The involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunol*. 2017;18:41. doi: 10.1186/s12865-017-0225-9
54. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L, et al. Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction. *Arthritis Rheum*. 2017;69:148-60. doi: 10.1002/art.39818
55. Roderer 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
56. Seo J, Kang J-A, Suh DI, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):139-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
57. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R, et al. Efficacy and adverse events during Janus kinase inhibitor treatment of SAVI syndrome. *J Clin Immunol*. 2019;39(5):476-85. doi: 10.1007/s10875-019-00645-0
58. Yamamoto M, Yokoyama Y, Shimizu Y, et al. Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):633-4. doi: 10.3109/14397595.2015.1069473
59. 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
60. Hasni S, Gupta S, Davis M, et al. A phase 1b/2a trial of Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-1b-2a-trial-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-in-systemic-lupus-erythematosus/>
61. 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
62. 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
63. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Efficacy of Baricitinib in the treatment of chilblains associated with Aicardi-Goutieres syndrome, a type I interferonopathy. *Arthritis Rheum*. 2019;71(5):829-31. doi: 10.1002/art.40805
64. Zong M, Lundberg IE. Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):297-306. doi: 10.1038/nrrheum.2011.39
65. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2005;57:664-78. doi: 10.1002/ana.20464
66. Suarez-Calvet X, Gallardo E, Nogales-Gadea G, et al. Altered RIG-I/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis. *J Pathol*. 2014;233:258-68. doi: 10.1002/path.4346

67. Niewold TB, Kariuki SN, Morgan GA, et al. Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1815-24. doi: 10.1002/art.24555
68. Gutsches AK, Brady S, Krause K, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 2017;81:227-39. doi: 10.1002/ana.24847
69. Liao AP, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Interferon beta is associated with type 1 interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:831-6. doi: 10.1136/ard.2010.139949
70. Greenberg SA, Higgs BW, Morehouse C, et al. Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun.* 2012;13:207-13. doi: 10.1038/gene.2011.61
71. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, et al. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain.* 2019;142(11):e59. doi: 10.1093/brain/awz293
72. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;381(3):291-3. doi: 10.1056/NEJMc1900045
73. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-kinase inhibitor tofacitinib — A report of two cases. *J Autoimmun.* 2019;100:131-6. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.003
74. Kato M, Ikeda K, Kageyama T, et al. Successful treatment for refractory interstitial lung disease and pneumomediastinum with multidisciplinary therapy including tofacitinib in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2019 Jan 4. doi: 10.1097/RHU.0000000000000984
75. Paik JJ, Christopher-Stine L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(4):e19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.009
76. Kurtzman DJ, Wright NA, Lin J, et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: an alternative treatment. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):944-5. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0866
77. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:2114-9. doi: 10.1093/rheumatology/key188
78. Ladislau L, Suarez-Calvet X, Toquet S, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain.* 2018;141:1609-21. doi: 10.1093/brain/awy105
79. Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1011-5. doi: 10.1093/rheumatology/key366
80. Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, et al. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain.* 2019;142:e8. doi: 10.1093/brain/awz005
81. Aeschlimann FA, Fremont ML, Duffy D, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain.* 2018;141(11):e80. doi: 10.1093/brain/awy255
82. Paik JJ, Albayda J, Tiniakou E, et al. Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis (STIR): An open label pilot study in refractory dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/study-of-tofacitinib-in-refractory-dermatomyositis-stir-an-open-label-pilot-study-in-refractory-dermatomyositis/>
83. Sontheimer RD. MDA5 autoantibody — another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Trans Med.* 2017;5(7). doi: 10.21037/atm.2017.03.94
84. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(10):931-9. doi: 10.1056/NEJMc1702514
85. Imgenberg-Kreuz J, Rasmussen A, Sivils K, Nordmark G. Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 15. pii: key330. doi: 10.1093/rheumatology/key330
86. Bodewes ILA, Versnel MA. Interferon activation in primary Sjögren's syndrome: recent insights and future perspective as novel treatment target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(10):817-29. doi: 10.1080/17446666.2018.1519396
87. James JA, Guthridge JM, Chen H, et al. Unique Sjögren's syndrome patient subsets defined by molecular features. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Sep 8. pii: kez335. doi: 10.1093/rheumatology/kez335
88. Lee J, Lee J, Kwok SK, et al. JAK-1 Inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2018;70(12):2057-66. doi: 10.1002/art.40589
89. Stevenson W, Sadrai Z, Hua J, et al. Effects of topical Janus kinase inhibition on ocular surface inflammation and immunity. *Cornea.* 2014;33(2):177-83. doi: 10.1097/ICO.0000000000000019
90. Denton CO, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390:1658-99. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
91. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis — current concept and emerging treatments. *Immunol Res.* 2017;65:790-7. doi: 10.1007/s12026-017-8926-y
92. Barrat FJ, Lu TT. Role of type I interferons and innate immunity in systemic sclerosis: unbalanced activities on distinct cell types? *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):569-75. doi: 10.1097/BOR.0000000000000659
93. Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2019 Jan 23:154635. doi: 10.1016/j.cyt.2018.12.018
94. Solans R, Bosch JA, Esteban I, et al. Systemic sclerosis developing in association with the use of interferon alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:625-8.
95. Black CM, Silman AJ, Herrick AL, et al. Interferon-α does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42:299-305. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<299::AID-ANR12>3.0.CO;2-R
96. Chakraborty D, Sumova B, Mallano T, et al. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis. *Nat Commun.* 2017 Oct 24;8(1):1130. doi: 10.1038/s41467-017-01236-6
97. Wu M, Skaug B, Bi X, et al. Interferon regulatory factor 7 (IRF7) represents a link between inflammation and fibrosis in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1583-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215208
98. Аняньева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):632-40. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640 [Ananyeva LP Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):632-40 doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640 (In Russ.).]
99. Deverapalli SC, Rosmarin D. The use of JAK inhibitors in the treatment of progressive systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(8):e328. doi: 10.1111/jdv.14876
100. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(6):505-6. doi: 10.1080/03009742.2017.1387673
101. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):833-44. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.014
102. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling suppresses pathogenic immune responses in medium and large vessel vasculitis. *Circulation.* 2018;137(18):1934-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030423

103. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol*. 2019;10:665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665
104. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-19. doi: 10.1038/nrrheum.2017.208
105. Ding Y, Li C, Liu J, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and/or refractory vasculo-Behcet's disease: A single-centre experience in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2057-9. doi: 10.1093/rheumatology/key230
106. Atienza-Mateo B, Calvo-Rio V, Beltran E, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behcet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):856-64. doi: 10.1093/rheumatology/kex480
107. Mirouse A, Barete S, Monfort JB, et al. Ustekinumab for Behcet's disease. *J Autoimmun*. 2017;82:41-6. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002
108. Rimar D, Alpert A, Starosvetsky E, et al. Tofacitinib for polyarteritis nodosa: a tailored therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2214-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209330
109. Wang A, Singh K, Ibrahim W, et al. The Promise of JAK Inhibitors for Treatment of Sarcoidosis and Other Inflammatory Disorders with Macrophage Activation: A Review of the Literature. *Yale J Biol Med*. 2020 Mar 27;93(1):187-95.
110. Karadeniz H, Güler AA, Atas N, et al. Tofacitinib for the treatment for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):169-73. doi: 10.1007/s00296-019-04490-7
111. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(4):655-83. doi: 10.1007/s13555-019-00329-y
112. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 19. doi: 10.1038/s41575-020-0273-0
113. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):24-31. doi: 10.26442/004036600.201901.000155

[Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(2):101-8. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000155 (In Russ.)].

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов?

Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,2}, Раденска-Лоповок С.Г.^{2,3}, Корсакова Ю.О.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; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Contact: Tatiana Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 30.08.2019

Приводится описание клинического наблюдения пациента с достоверной системной красной волчанкой (СКВ) с проявлениями волчаночного гломерулонефрита с нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции почки, поражением центральной нервной системы (фокальная эпилепсия), гематологическими нарушениями (гемолитическая анемия), иммунологическими нарушениями (антитела к двуспиральной ДНК, гипоккомплементемия, положительный антиядерный фактор) и антифосфолипидным синдромом (АФС). Заболевание дебютировало АФС: тромбозом лучевой и локтевой артерий. В дальнейшем органное повреждение рассматривалось как следствие тромботической микроангиопатии, которая может возникнуть на фоне как АФС, так и СКВ.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; тромботическая микроангиопатия; васкулопатия; тромбофилия; клинический случай.

Для ссылки: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ и др. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):225–231.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WHAT DISEASE IS A CAUSE OF ORGAN DAMAGES?

Cheldieva F.A.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Radenska-Lopovok S.G.^{2,3}, Korsakova Yu.O.¹, Lila A.M.^{1,2}

The paper describes a clinical case of a male patient with verified systemic lupus erythematosus (SLE) and manifestations of lupus nephritis with impaired renal nitrogen excretory and filtering functions, central nervous system lesion (focal epilepsy), hematological (hemolytic anemia) and immunological (anti-double-stranded DNA antibodies, hypocomplementemia, positive antinuclear factor) disorders, and antiphospholipid syndrome (APS). The disease originated from APS: thrombosis in the radial and ulnar arteries. Subsequently, organ damages were considered as a consequence of thrombotic microangiopathy, which can occur with both APS and SLE.

Keywords: antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; thrombotic microangiopathy; vasculopathy; thrombophilia; clinical case.

For reference: Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG, et al. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: what disease is a cause of organ damages? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):225–231 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-225-231

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунная патология сосудов, клинически проявляющаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любой локализации и калибра и акушерской патологией — рецидивирующими потерями плода [1, 2]. Серологическими маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (аФЛ): IgG- или IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG- или IgM-антитела к β 2-гликопротеину 1 (анти- β 2-ГП1), волчаночный антикоагулянт (ВА), которые должны быть средне- или высокопозитивными дважды с интервалом ≥ 12 нед. Наиболее часто АФС выявляется при системной красной волчанке (СКВ) — более чем в 50% случаев. Оклюзии мелких сосудов — тромботическая микроангиопатия (ТМА) с поражением сосудов сетчатки, ногтевого ложа, кожи, почек или органов брюшной полости, таких как печень или кишечник, — не относятся к частым признакам АФС [3, 4]. Эти окклюзии были описаны как

при классическом АФС, связанном с СКВ, так и при первичном АФС, но ТМА у этих больных являлась ведущей в клинической картине. Интерес к ТМА повысился после изучения катастрофического АФС (КАФС), также известного как синдром Ашерсона, который часто заканчивается смертельным исходом и во многом отличается от классического АФС [4, 5].

Мы приводим описание клинического наблюдения за пациентом с СКВ и АФС со множественными органными повреждениями, которые могут возникать на фоне обоих заболеваний.

Пациент Б., 38 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с весны 2016 г. Из анамнеза известно, что в январе 2005 г. (в возрасте 24 лет) перенес тромбоз локтевой и лучевой артерий при отсутствии провоцирующих факторов. Получал фраксипарин 1,2 мл/сут с переходом на варфарин 5 мг/сут

с положительным эффектом. Прием варфарина прекратил после выписки из стационара. В течение последующих 9 лет самостоятельно эпизодически принимал аспирин, чувствовал себя удовлетворительно, амбулаторно не наблюдался. Весной 2014 г. (в 33 года) при обследовании впервые была выявлена протеинурия (0,1 г в разовой порции), по поводу которой не обследовался. Весной 2015 г. стали беспокоить кратковременные мигрирующие боли в коленных, голеностопных суставах, суставах стоп; тогда же появились уртикарные высыпания на коже груди и плеч. Были выявлены описторхоз и лямблиоз (живет в эндемичном районе). Проводилась этиотропная противопаразитарная терапия с положительным эффектом — отрицательные результаты диагностики с использованием полимеразной цепной реакции на описторхоз и лямблиоз. С мая по сентябрь 2015 г. чувствовал себя удовлетворительно, периодически беспокоили мигрирующие кратковременные боли в коленных, голеностопных суставах, правом плечевом суставе, мелких суставах кистей и стоп с припуханием и сгибательными контрактурами суставов кистей. В октябре 2015 г. боль в суставах усилилась, стали беспокоить боль в грудной клетке на высоте вдоха и повышение температуры тела до 38 °С. Этот эпизод совпал с клинической картиной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Состояние было расценено как реактивный артрит. Лечение по месту жительства (название препаратов не помнит) с незначительным положительным эффектом: припухлость суставов прошла, но сохранялись артралгии. В феврале 2016 г. обследован по месту жительства, выявлены антиядерные антитела. По данным ультразвуковой доплерографии сосудов верхних конечностей сохранялась окклюзия плечевой артерии левой верхней конечности в стадии неполной реканализации. При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен выпот в перикарде по задней стенке левого желудочка (ЛЖ). В связи с периодическими жалобами на головную боль была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. В перивентрикулярном белом веществе больших полушарий в режимах T2 и T2-trim визуализировались гиперинтенсивные очаги сливного характера, ориентированные вдоль сосудов. Был поставлен диагноз СКВ и назначен гидроксихлорхин (ГХ) в дозе 200 мг/сут.

В мае 2016 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре обращало на себя внимание мелкоячеистое, правильной формы сетчатое ли-

ведо на коже верхних и нижних конечностей. Был выявлен высокий уровень аФЛ — тройная позитивность (аКЛ IgG >120 GPL, анти-β2-ГП IgG >100 MPL, BA+), антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) >200, антинуклеарный фактор (АНФ), мочевого синдрома (табл. 1). По данным ЭхоКГ выявлялись признаки эндокардита Либмана—Сакса (вегетации на клапанах), незначительное количество жидкости в полости перикарда. Также был выявлен полиморфизм в генах системы гемостаза: гомозиготный полиморфизм (4G/5G) в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), I/D-полиморфизм в гене ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); гетерозиготный полиморфизм в гене цитохрома P450 (CYP2C9*2), ответственного за метаболизм варфарина. Наличие в анамнезе артрита, серозита, высокого уровня анти-дсДНК, АНФ, гипокомплементемии позволило подтвердить диагноз СКВ. Наличие тромбозов в анамнезе и высокого уровня аФЛ было основанием для подтверждения диагноза АФС. Были назначены глюкокортикоиды, от приема которых пациент отказался. Амбулаторно продолжал прием ГХ 200 мг/сут, ривароксана (каселто) 15 мг/сут.

На фоне относительно удовлетворительного состояния 18.05.2018 г. появились боль в левых отделах живота, общая слабость, сухость во рту. Хирургом была заподозрена кишечная колика. 23.05.2018 г. состояние ухудшилось: боли в левых отделах живота усилились, увеличилась общая слабость. Бригадой скорой медицинской помощи больной был доставлен в хирургическое отделение с диагнозом: «Спонтанный разрыв левой почки. Забрюшинная гематома слева». 24.05.2018 г. была выполнена нефрэктомия слева. По данным морфологического исследования, в препарате почки были представлены все ее отделы; субкапсулярно определялась обширная стелющаяся гематома, окруженная молодой грануляционной тканью; в паранефральной клетчатке имела аналогичная гематома; часть клубочков почки были с незначительной пролиферацией мезангиальных клеток, виделись единичные «проволочные петли»; имелись единичные склерозированные и гиалинизированные клубочки; определялись клеточные и фиброзные полулуния; капилляры клубочков полнокровные, местами с лизированной кровью; выявлялись свежие и организованные тромбы в сосудах почки (рис. 1). Кровь определялась и в полости капсул нефрона; в интерстиции отмечались единичные лимфоцитарные фокусы воспаления; множественные кровоизлияния;

склероза не было; пролиферация клеточных элементов сосудов среднего калибра, вплоть до облитерации просветов; ишемический инфаркт почки с геморрагическим пропитыванием (см. рис. 1, б). Морфологическое заключение: васкулопатия, множественные кровоизлияния в почке с признаками организации, ишемический инфаркт почки с геморрагическим пропитыванием. Очаговый гломерулонефрит (ГН) [класс III, индекс активности (ИА) — 3, индекс хронизации (ИХ) — 2].

В представленном материале преобладали проявления тромбофилии и АФС (васкулопатия, ишемический инфаркт с геморрагическим пропитыванием, кровоизлияния). Волча-

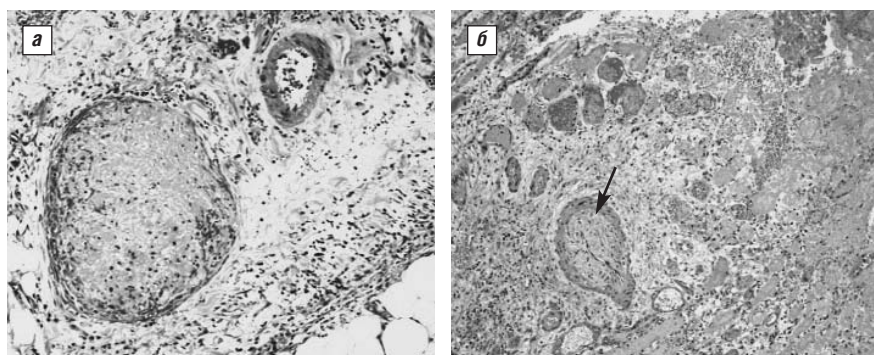


Рис. 1. Морфологическое исследование почки пациента Б. а — свежий тромб в вене почки. Атрофия канальцевого аппарата. Лимфогистиоцитарные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 150$; б — инфаркт почки, кровоизлияние и организованный тромб (стрелка) артерии мелкого калибра с облитерацией просвета. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$

ночный ГН (ВГН) имел низкий ИА, однако обращал на себя внимание ИХ при небольшой давности волчаночного процесса.

Был назначен низкомолекулярный гепарин — эноксапарин 0,8 мг/сут с последующим переходом на варфарин 6,25 мг/сут под контролем международного нормализованного отношения (МНО; целевые значения — 2,0–3,0, однако необходимый уровень МНО при динамическом мониторинговании амбулаторно не достигался), ГХ 400 мг/сут, курантил 75 мг 2 раза в сутки. Был выписан в удовлетворительном состоянии с продолжением амбулаторного наблюдения ревматологом по месту жительства.

На рис. 2 представлено МРТ-изображение органов брюшной полости пациента Б. Состояние после левосторонней нефрэктомии, в ложе удаленной почки сохраняется жидкостное скопление прежних размеров. Стрелкой показано отсутствие левой почки и жидкостное скопление в паранефральной области



Рис. 2. МРТ-изображение органов брюшной полости пациента Б. Состояние после левосторонней нефрэктомии, в ложе удаленной почки сохраняется жидкостное скопление прежних размеров. Стрелкой показано отсутствие левой почки и жидкостное скопление в паранефральной области

показатели сократительной функции миокарда обоих желудочков; не выявлялась патологическая жидкость в полости перикарда.

Таким образом, по данным проведенного обследования был поставлен диагноз: «СКВ, хронического течения, активность 3 (SELENA-SLEDAI — 14): ВГН (класс III, ИА — 3, ИХ — 2, микрогематурия) единственной почки с нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции, поражение центральной нервной системы (ЦНС) — фокальная эпилепсия, гематологические нарушения (гемолитическая анемия), иммунологические нарушения (высокий уровень анти-дсДНК, гипокомплементемия). Индекс повреждения SLICC — 3 балла (нефрэктомия, инфаркт миокарда, эпилептиформные припадки). АФС, тромбоз левой локтевой артерии, ТМА почек, инфаркт левой почки, безболевая ишемия миокарда, поражение ЦНС, иммунологические нарушения (анти-β2-ГП1, аКЛ, ВА). Риск тромбоза высокий. Осложнения: спонтанный разрыв левой почки от 24.05.2018 г. Состояние после нефрэктомии левой почки от 24.05.2018 г. Артериальная гипертензия 1-й степени. Хроническая болезнь почек стадии 3а (52,19 мл/мин/1,73 м² по MDRD). Сопутствующий: генетическая тромбофилия: гомозиготная мутация в гене ингибитора плазминогена-1 (PAI-1), в гене гликопротеина III, в гене АПФ, гетерозиготная мутация в гене цитохрома P450».

Таблица 1 Данные лабораторных исследований за весь период наблюдения за больным

Лабораторные показатели	Дата									
	февраль 2016 г.	май 2016 г.	ноябрь 2016 г.	июнь 2018 г.	сентябрь 2018 г.	октябрь 2018 г.	ноябрь 2018 г.	декабрь 2018 г.	январь 2019 г.	февраль 2019 г.
АФС-ассоциированные:										
аКЛ (суммарные)	+		2790							
аКЛ IgG		>120								0,1
аКЛ IgM		5,7								0,9
анти-β2-ГП (суммарные)	243,3									
анти-β2-ГП IgG		>100	180,1							100,0
анти-β2-ГП IgM		7,6								16,9
ВА (АЧТВ)		1,5								
СКВ-ассоциированные:										
АНФ		1/320								1/640
анти-дсДНК, МЕ/мл	>200	>300	360,5							>200
С3, г/л		0,46	0,62				0,64			0,65
С4, г/л		0,042	0,05				0,06			0,09
антитела к Sm		4,4								5,9
СРБ, мг/л		15,3	4,46 мг/дл	0,925 мг/дл				8,1	7,1	18,4
Показатели функции почек:										
креатинин (мкмоль/л)		104	81	160	141	136	123	131	135	141
мочевина (ммоль/л)		6,1		10,4		7,5				7,10
Показатели клинического анализа мочи										
белок, г/л	—	—			+	+				0,1
эритроциты, в п/зр.		4–5			+	+				17–20
лейкоциты, в п/зр.		0–1–2								0–1–2
МНО		1,3	1,32	1,17	1,75	1,86	1,79	2,04	1,85	2,01

Примечание. АЧТВ — активизированное частичное тромбопластиновое время, С3 и С4 — компоненты комплемента, СРБ — С-реактивный белок.

Учитывая высокую активность СКВ (SELENA-SLEDAI – 14), рецидивирующие артериальные тромбозы, высокий уровень аФЛ, спонтанный разрыв левой почки на фоне инфаркта почки, состояние после нефрэктомии левой почки, инициирована анти-В-клеточная терапия – ритуксимаб в дозе 1000 мг, продолжен прием ГХ 400 мг/сут, к терапии добавлен метилпреднизолон 8 мг/сут. Доза варфарина увеличена до 8,75 мг/сут, под контролем МНО (целевые уровни – 2,5–3; табл. 2).

В мае 2019 г. в рамках циклического лечения был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Появились жалобы на эпизоды кратковременных периодов «помутнения сознания» в течение 6 мес, сопровождающихся непроизвольными сокращениями некоторых групп мышц, повторяющиеся 1 раз в день или 1 раз в 2 дня. Эпизоды не сопровождались потерей сознания. Были заподозрены эпилептические припадки в рамках неврологических проявлений АФС. Проведена повторная МРТ головного мозга, при которой выявлена картина нерезко асимметричных зон глиоза обеих теменных и затылочных долей с признаками локальной атрофии; немногочисленные супратенториальные очаги изменения МР-сигнала, более вероятно, сосудистого генеза; единичные мелкие лакунарные кисты; нерезко выраженная наружная гидроцефалия (рис. 4).

Была проведена электроэнцефалография, при которой на фоне сохранного коркового ритма выявлялась фокальная эпилептиформная активность в виде отдельных острых волн и редуктированных комплексов, острая-медленная волна регистрировалась в височных отведениях как левого, так и правого полушария асинхронно. Более высокий индекс пароксизмальной активности отмечался в левой височной области. Пароксизмальная активность выявлялась в фоне, нерезко усиливалась при гипервентиляции. Данные электроэнцефалографии позволили верифицировать эпилепсию по типу «пти мал» (*petit mal*), в связи с чем к терапии был добавлен карбамазепин 200 мг/сут.



Рис. 3. Эхокардиограмма пациента Б. Уплотнение эндокарда и миокарда нижней и задней стенок левого желудочка (стрелка)

Сохранение высокой активности заболевания, проявляющейся нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции единственной почки (протеинурия – 0,1 г/л, эритроцитурия 5–7–8 в п/зр., лейкоцитурия 0–1–3 в п/зр., снижение скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI до 58,01 мл/мин/1,73 м², по MDRD – до 52,19 мл/мин/1,73 м², увеличение уровня креатинина крови до 131,0 мкмоль/л, мочевины до 7,56 ммоль/л), иммунологической активностью (анти-дсДНК – 193,2 МЕ/мл, гипокомплементемия: С3 – 0,648 г/л, С4 – 0,082 г/л), высокий уровень аФЛ (аКЛ IgG – 98,8 GPL, анти-β2-ГП IgG – 91,8 Ед/мл) послужило основанием для продолжения терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика: не повторялись судорожные припадки, улучшились азотовыделительная и фильтрационная функции единственной почки: эритроцитурия – до 5 в п/зр., протеинурия – 0,2 г/л, не было тромбозов. Продолжает принимать метилпреднизолон 8 мг/сут, ГХ 200 мг/сут, варфарин с целевым значением МНО от 2,0–3,0 ед. (определяет МНО 1 раз в месяц).

Обсуждение

ТМА включает группу заболеваний, характеризующихся внутрисосудистой активацией и секвестрацией тромбоцитов, приводящих к отложению тромботических масс, богатых тромбоцитами и фибрином, в микроциркуляторном русле с последующим разрушением этого русла (отеком интимы и фибриноидным некрозом стенки сосуда), фрагментацией эритроцитов, которые проходят через просвет сосуда [6–9].

Термин «тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия» (ТМА) как синоним ТМА был предложен в 1952 г. W. Symmers [10] для описания клинических нарушений, связанных с наличием локальных или диффузных микрососудистых тромбозов. ТМА характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (в мазках периферической крови

Таблица 2 Лекарственная терапия за весь период наблюдения за больным

Препарат	Дата назначения/коррекции терапии										
	январь 2005 г.	апрель–август 2016 г.	август–ноябрь 2016 г.	ноябрь 2016 г.	январь 2018 г.	май 2018 г.	июнь 2018 г.	июль 2018 г.	август 2018 г.	январь 2019 г.	март 2019 г.
Фраксипарин, мл/сут	1,2 №10										
Эноксапарин, мг/сут						0,8					
Варфарин, мг/сут	5					6,75		6,75	6,75	7,5	8,75
ГХ, мг/сут		200	400	200	200	200	400	200	200	400	400
Ксарелто, мг/сут		15	15	20	10						
Дипиридамол, мг/сут		75									
Нифидепин, мг/сут						10					
Курантил, мг/сут						150		150	150	150	150
Лозап, мг/сут										25	25
Метипред, мг/сут											8
Ритуксимаб, мг											1000

выявляются фрагментированные эритроциты), сопровождается отрицательным результатом теста Кумбса, лихорадкой, неврологическими симптомами и поражением почек. Типичная гистологическая картина при этом синдроме включает гиалиновые тромбы, состоящие из фибрина и тромбоцитов, которые закрывают микроциркуляторное русло. После выявления связи тромботических эпизодов с аФЛ при СКВ появились работы, в которых была признана связь ТМГА с аФЛ [11–15]. У некоторых пациентов с СКВ было выявлено, что поражение почек, характерное для ТМГА, может ассоциироваться с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, гемолитико-уремическим синдромом или АФС, независимо от основного существующего типа ВГН [15–19]. ТМА может также развиваться (хотя и намного реже) при других аутоиммунных заболеваниях [20, 21].

В приведенном описании у пациента имеется поражение четырех органов: почек, ЦНС, сердца и кожи.

Тромбоз как нефрологическое проявление АФС встречается довольно редко и требует в первую очередь исключения СКВ и системных васкулитов. Поражение почек при АФС сопровождается наличием в крови аФЛ в сочетании с гистологическими признаками ТМА, вовлекающей как артериолы, так и капилляры клубочков, и/или наличием одного или более из следующих признаков:

- фиброзная гиперплазия интимы, вовлекающая организованные тромбы с реканализацией или без нее;
- фиброз или фиброзно-клеточная окклюзия артерий или артериол;
- большие зоны атрофированных канальцев, содержащих эозинофильные цилиндры [22].

При наличии только признаков поражения почек и аФЛ правомерен диагноз «АФС-ассоциированная нефропатия» (АФСН) [23]. Существует мало данных о распространенности АФСН. В большой когорте пациентов с АФС почечная недостаточность встречалась в 2,7% случаев [6]. По данным морфологического исследования биоптатов почек, частота ТМА при АФСН составляет около 30% [24]. АФСН, связанная с ТМА, обычно проявляется острым повреждением почек, но может также иметь подострое течение. Наличие системных проявлений, включая ТМГА и тромбоцитопению, исключает, как правило, первичный АФС [24]. Острая почечная недостаточность при ТМА, ассоциированной с повреждением почек, отличается от клинической картины поражения почек при классическом

АФС, проявляющейся гипертензией, субнефротической протеинурией, гематурией и медленно прогрессирующим снижением функции почек. Внепочечные проявления ТМА, включая поражение кожи, легких и ЦНС, описаны при КАФС [23, 25]. Первичный системный васкулит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия и другие причины хронической почечной недостаточности исключаются при диагностике изолированной АФСН.

При наличии СКВ перечисленные нарушения следует дифференцировать от изменений, ассоциируемых с волчаночным нефритом.

ТМА с реканализацией тромбов, обнаруженная в биоптате почек у больных АФС, позволила М.С. Amigo и соавт. [26] исключить васкулит и высказаться в пользу ишемической природы поражения почек при АФС. Морфологическим признаком поражения почек при АФС является невоспалительная окклюзия почечных сосудов, которая варьирует от тромбоза гломерулярных капилляров до тромбоза почечной артерии и вены. При этом обычно выявляются следующие гистологические изменения:

- артерии и артериолы часто имеют тромботические повреждения с реактивным мукоидным утолщением интимы и гиперплазией мышечной оболочки;
- в капиллярах гломерул выявляются тромбы с мезангиолизом;
- фокальная атрофия коры вместе с фиброзом интерстиция, которая, вероятно, является следствием ишемии тканей.

При морфологическом исследовании почки пациента выявлялись утолщение стенок сосудов среднего калибра в связи с пролиферацией клеточных элементов, свежие и организованные тромбы сосудов интерстиция, ишемический инфаркт почки с геморрагическим пропитыванием и кровоизлияния; очаговый ВГН (класс III, IA – 3, IX – 2). Отмеченный низкий IA ГН позволяет рассматривать поражение почек с большей вероятностью в рамках ТМА на фоне АФС. При ТМА повреждение микрососудистого эндотелия инициирует проникновение фибриногена и других компонентов плазмы, а иногда и фрагментированных эритроцитов, в субэндотелий капилляров, артериол и мелких артерий, что приводит к сужению просвета сосуда и последующей ишемии [27]. Это часто осложняется тромбозом, которому способствуют поврежденные эндотелиальные поверхности, что отмечено в морфологической картине удаленной почки пациента.

Частота вовлечения почек в патологический процесс при ТМА на фоне СКВ без сопутствующего АФС составляет >50% [28, 29]. Поражение затрагивает клубочек, тубулоинтерстиций и почечные сосуды. Наиболее распространено повреждение гломерул, характеризующееся отложением иммунных комплексов с различными патологическими проявлениями. ТМА на фоне СКВ можно рассматривать как отдельную категорию в спектре ВГН. Интересно, что классификация типов ГН Всемирной организации здравоохранения и классификация Международного общества

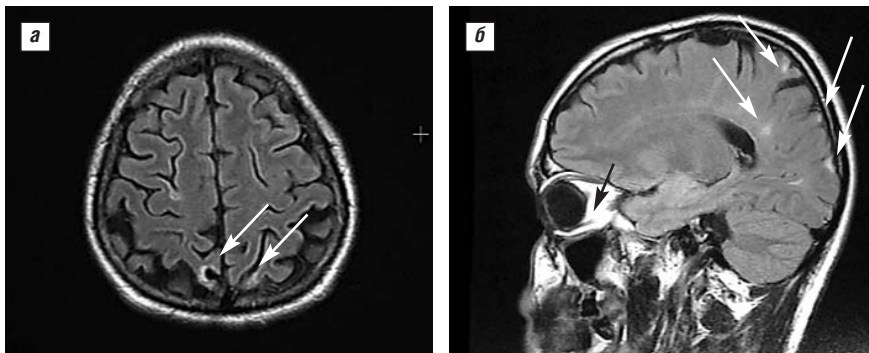


Рис. 4. МРТ-изображение головного мозга пациента Б. Зоны очаговых изменений (стрелки) сосудистого генеза в веществе головного мозга. а – сагиттальная плоскость; б – фронтальная плоскость

нефрологии/общества почечной патологии (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/PRS) [28, 29] не включают гистологические признаки ТМА.

В гистологической картине почки у приведенного пациента достоверность ВГН не вызывает сомнений. Однако свой вклад в повреждение органа вносит также микроангиопатия, с которой, видимо, и связано значение ИХ, равное 2, при небольшой давности поражения почек.

Поражение ЦНС как при СКВ, так и при АФС заслуживает отдельного внимания, и в обоих случаях оно является прогностически неблагоприятным. Генез поражения головного мозга, как и фокальной эпилепсии, двоякий: он включает иммуноопосредованное и тромботическое повреждение. При МРТ головного мозга у пациента были выявлены изменения, имитирующие проявления рассеянного склероза (последний исключен неврологом). Ишемические нарушения на фоне АФС в белом веществе головного мозга могут быть неотличимы при МРТ от признаков рассеянного склероза, однако существуют данные, что клинические синдромы, имитирующие рассеянный склероз, главным образом в его рецидивирующем варианте, встречаются в сочетании с аФЛ [30]. Связь между когнитивным дефицитом и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ подтверждает мнение о том, что церебральная микроваскулопатия может быть основным механизмом когнитивной дисфункции при АФС [31]. Также существует мнение, что аФЛ напрямую взаимодействуют с нейрональной тканью — как результат иммуноопосредованного механизма повреждения нейронов [31]. Поражение ЦНС при АФС может происходить и за счет кардиогенной эмболии.

Поражение сердечно-сосудистой системы при АФС условно может быть разделено на патологию клапанного аппарата сердца, поражение коронарных артерий и миокарда [32]. В приведенном клиническом наблюдении отмечаются вовлечение эндокарда (наличие вегетаций на клапанах), поражение коронарных артерий (перенесенный инфаркт миокарда неизвестной давности — изменения

впервые выявлены на ЭКГ от февраля 2019 г.). Поражение мелких сосудов миокарда клинически может не проявляться [33]. Описаны случаи возникновения участков микроинфаркта из-за тромбоза артериол, что приводило к обширному некрозу миокарда и летальному исходу [32–35].

Наличие поражения более чем трех органов может быть причиной КАФС. В то же время в связи с постепенным вовлечением органов в патологический процесс, несмотря на полиорганность, состояние данного пациента нельзя рассматривать как КАФС. Замедление прогрессирования процесса связано скорее с проводимой терапией на фоне хронического течения СКВ и АФС.

У пациента, несмотря на проводимую терапию, сохраняется очень высокий риск тромбоза в связи с наличием высокой тройной позитивности по аФЛ и сохраняющейся иммунологической активностью. Наличие полиморфизма генов системы гемостаза в сочетании с высоким уровнем аФЛ также повышает риск рецидива тромбоза.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3).

The investigation was conducted as part of the topic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology “The development of methods for personalized treatment of rheumatic diseases with comorbid pathology” (AAAA-A19-119021190151-3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литтерра; 2004. С. 36. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom. Monografiya* [Antiphospholipid syndrome. Monograph]. Moscow: Litterra; 2004. P. 36 (In Russ.).]
- Asherson RA, Pierangel SS, Cervera R. Is there a microangiopathic antiphospholipid syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:429-33. doi: 10.1136/ard.2006.067033
- Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes («MAPS»): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):164-7. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.009
- Musa MO, Nounou R, Sahovic E, et al. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus and phospholipid autoantibodies. *Eur J Haematol.* 2000;64:433-5. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.91125.x
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187
- Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4:219-41. doi: 10.1016/S0889-8588(18)30514-8
- Saha M, McDaniel JK, Zhang L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1889-900. doi: 10.1111/jth.13764
- Camous L, Veyradier A, Darmon M, et al. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic microangiopathies. *Intern Emerg Med.* 2014 Apr;9(3):267-72. doi: 10.1007/s11739-012-0851-4. Epub 2012 Oct 7.
- Symmers W. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *BMJ.* 1952;ii:897-903. doi: 10.1136/bmj.2.4790.897
- Макацария АД, Бренер Б, Бицадзе ВО, Акиншина СВ. Тромботическая микроангиопатия. В кн.: Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике. Москва: Медицинское информационное агентство; 2016. С. 853-77. [Makatsariya AD, Brenner B, Bitsadze VO, Akin'shina SV. Thrombotic microangiopathy. In: *Sistemnyi venoznyi i arterial'nyi tromboembolizm v akushersko-ginekologicheskoi praktike* [Systemic venous and arterial thromboembolism in obstetric and gynecological practice]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. P. 853-77 (In Russ.).]

12. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol*. 1992 Sep;19(9):1474-8.
13. Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*. 1991;18:1916-8.
14. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med*. 1985 Aug;145(8):1389-95. doi: 10.1001/archinte.145.8.1389
15. Kant KS, Pollak VE, Weiss MA, et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Mar;60(2):71-86. doi: 10.1097/00005792-198103000-00001
16. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990 May;112(9):682-8. doi: 10.7326/0003-4819-112-9-682
17. Farrugia E, Torres VE, Gastineau D, et al. Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a clinical and renal pathological study. *Am J Kidney Dis*. 1992 Nov;20(5):463-71. doi: 10.1016/S0272-6386(12)70258-5
18. Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 1991 Jun;39(6):1225-31. doi: 10.1038/ki.1991.155
19. Tsai HM. Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):549-57. doi: 10.1055/s-2004-835675
20. Babar F, Cohen SD. Thrombotic microangiopathies with rheumatologic involvement. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):635-49. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.010. Epub 2018 Sep 7.
21. Copelovitch L, Kaplan BS. The thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2008 Oct;23(10):1761-7. doi: 10.1007/s00467-007-0616-x
22. Barbour T, Johnson S, Cohnsey S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2673-85. doi: 10.1093/ndt/gfs279
23. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27.
24. Arachchillage DRJ, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2014;113:13-9. doi: 10.1160/TH14-05-0416
25. Silvarino R, Sant F, Espinosa G, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:721-9. doi: 10.1177/0961203310397410
26. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:1181-5.
27. Turrent-Carriles A, Herrera-Felix JP, Amigo M-C. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2018;1(9):1008. doi: 10.3389/fimmu.2018.01008
28. Praprotnik S, Ferluga D, Vizjak A. Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2-3):109-25. doi: 10.1007/s12016-008-8104-z
29. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50. doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
30. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):57-68. doi: 10.1097/00005792-200001000-00006
31. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, et al. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2278-84. doi: 10.1001/archinte.166.20.2278
32. Murphy J, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J*. 1989 Jul;62(1):61-4. doi: 10.1136/hrt.62.1.61
33. Brown JH, Doherty CC, Allen DC, et al. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 May 28;296(6635):1505. doi: 10.1136/bmj.296.6635.1505
34. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, et al. Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1992 Nov;124(5):1331-8. doi: 10.1016/0002-8703(92)90420-z
35. Решетняк ТМ. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;1(65):11-20. doi: 10.25555/THR/2017/3/0790 [Reshetnyak TM. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2016;1(65):11-20. doi: 10.25555/THR/2017/3/0790 (In Russ.)].

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Раденска-Лоповок С.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Корсакова Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии

Румянцева Д.Г., Подряднова М.В., Румянцева О.А., Урумова М.М., Эрдес Ш.

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

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

Контакты: Дарья Гаврильевна Румянцева; rumiantceva01@gmail.com

Contact: Daria Rumyantseva; rumiantceva01@gmail.com

Поступила 20.01.2020

В настоящее время в ревматологии накапливается все больше данных о факторах, влияющих на эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и не существует общепринятого алгоритма ведения пациентов с резистентностью к стандартной терапии. Представлено описание трех пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2011–2019 гг. У всех больных отмечалось тяжелое течение АС с высокой клинико-лабораторной активностью, наличием внесуставных проявлений и неэффективностью трех и более ГИБП. Всех пациентов объединяют следующие признаки: мужской пол, ранний дебют заболевания, высокая клинико-лабораторная активность и наличие внесуставных проявлений, таких как увеит и псориаз.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; генно-инженерные биологические препараты; высокая активность; неэффективность генно-инженерных биологических препаратов.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Подряднова МВ, Румянцева ОА и др. Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):233–237.

THE SEVERE COURSE OF DRUG THERAPY-RESISTANT ANKYLOSING SPONDYLITIS Rumyantseva D.G., Podryadnova M.V., Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Erdes Sh.

At present, there is more and more evidence in rheumatology on the factors influencing the efficacy of biological agents (BAs), and there is no generally accepted algorithm for managing patients resistant to standard therapy. The paper describes three patients with ankylosing spondylitis (AS) who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2011–2019. All the patients showed a severe course of AS of high clinical and laboratory activities, extra-articular manifestations, and inefficacy of three or more BAs. All the patients share the following symptoms: male gender, early onset of disease, high clinical and laboratory activities, and extra-articular manifestations, such as uveitis and psoriasis.

Keywords: ankylosing spondylitis; biological agents; high activity; inefficacy of biological agents.

For reference: Rumyantseva DG, Podryadnova MV, Rumyantseva OA, et al. The severe course of drug therapy-resistant ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):233–237 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-233-237

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС относится к числу аксиальных СПА (аксСПА), наряду с периферическим аксСПА (нр-аксСПА). Главная цель лечения больных аксСПА — максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения функции и социальной активности [2]. На рис. 1 представлен алгоритм медикаментозной терапии пациентов с аксСПА, основанный на рекомендациях Международного общества по изучению спондилоартритов и Европейской антиревматической лиги (ASAS/EULAR) 2016 г. [2]. При неэффективности стандартной терапии, включающей, как правило, немедикаментозные методы лечения и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и сохраняющейся

высокой активности заболевания пациентам с АС показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При наличии периферического артрита могут использоваться локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) и сульфасалазин.

В настоящее время для лечения АС применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α): инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), этанерцепт (ЭТЦ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП) — и ингибитор интерлейкина 17А (иИЛ17А) секукинумаб.

Поскольку ГИБП обладают высокой иммуногенностью и могут вызывать неблагоприятные реакции, их назначение обязательно должно быть связано с объективными показателями активности АС и являться совместным решением врача и пациента. Предикторами хорошего ответа на терапию иФНО α считаются повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) [3] и проявления остеоита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4, 5]. Кроме того, пациенты с повышенным значением ASDAS-СРБ лучше отвечают на терапию иФНО α , чем больные с высоким значением BASDAI [6]. Также предик-

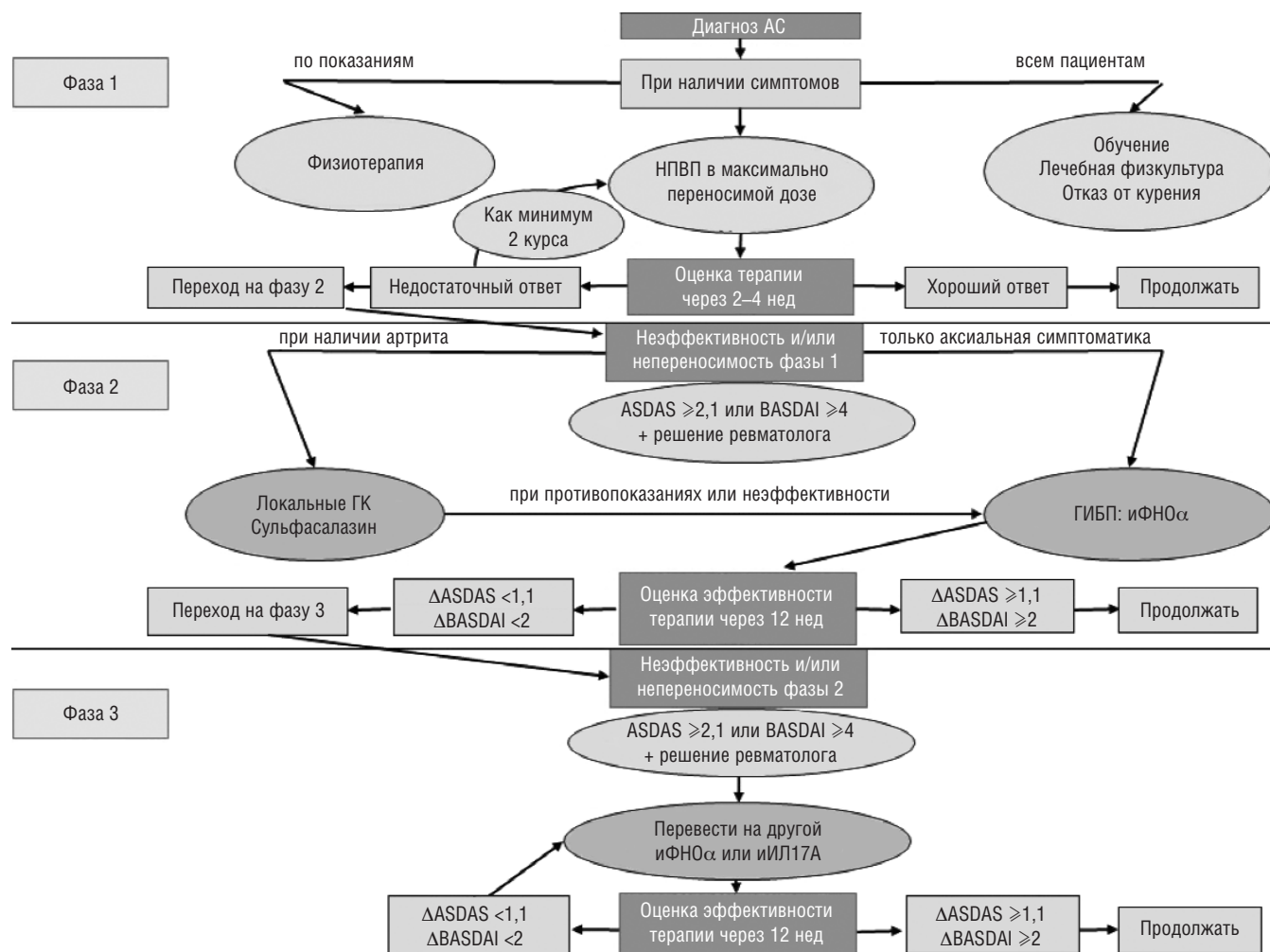


Рис. 1. Рекомендации ASAS/EULAR 2016 г. по ведению пациентов с АС [2]

торами хорошего ответа считаются позитивность по HLA-B27, небольшая длительность болезни, наличие периферического артрита и отсутствие предшествующего применения иФНОα [7, 8].

АС представляет собой мультифакториальное заболевание, его клиническая картина весьма разнообразна и, помимо поражения опорно-двигательной системы, включает внесуставные проявления (поражение глаз в виде увеита, воспалительные заболевания кишечника, псориаз кожи и ногтей, IgA-нефропатию, нарушение ритма сердца). Течение АС весьма вариабельно и требует индивидуального подхода к терапии у каждого пациента. Зачастую АС характеризуется очень высокой активностью, быстрым прогрессированием болезни и плохим ответом на ГИБП.

Крупный датский регистр DANBIO включает более 1400 пациентов с АС, получающих иФНОα в реальной клинической практике. После инициации терапии иФНОα 30% больных нуждались в назначении второго и 10% – третьего препарата данной группы [9]. Главной причиной смены ГИБП была его неэффективность (56%) [9]. В швейцарской когорте аксСпА (n=632) эффективность второго иФНОα была значительно ниже у пациентов, которые отменили первый иФНОα в связи с его первичной неэффективностью, чем у тех, кто отменил его из-за вторичной неэффективности [10].

В настоящее время в ревматологии накапливается все больше данных о факторах, влияющих на эффективность ГИБП. Так, среди больных АС, сменивших первый иФНОα, было больше женщин, отмечались меньшая длительность болезни и более высокие индексы BASDAI и BASFI на момент назначения первого препарата, чем у пациентов, продолжающих применение первого иФНОα [9]. Предикторами неэффективности иФНОα у пациентов со СпА являлись женский пол, исходно высокое значение BASFI, а также наличие гена *CHUK rs11591741 GG* [11].

В 2011–2019 гг. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой наблюдались три пациента с АС, резистентных к медикаментозной терапии. Приводим клинические наблюдения.

Пациент С., 45 лет, диагноз: «АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия, с внеаксиальными (коксит, артрит) и внесуставными проявлениями (OU – хронический, вялотекущий увеит, OS – послеоперационная афакия; псориаз), активность высокая, функциональный класс (ФК) 3». Дебют заболевания с 15 лет (1990) с артрита мелких суставов кистей и стоп. Наблюдался по месту жительства с диагнозом ревматоидный артрит, принимал индометацин 150 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут в течение 2 мес. В 1992 г. появились боли воспалительного ритма в области КПС, в грудном отделе позвоночника (ГОП). В 1993 г. впервые развился острый увеит слева, выполнялись локальные инъекции ГК с эффек-

том. С 1995 г. отмечались боли в поясничном отделе позвоночника (ПОП), на рентгенограммах костей таза выявлен двусторонний сакроилиит 2-й стадии по Келлгрену, в связи с чем по месту жительства установлен диагноз СпА. В 2004 г. впервые обнаружен псориаз на волосистой части головы и в области локтевого сгиба слева. До 2010 г. состояние удовлетворительное, боль в позвоночнике купировалась приемом НПВП по требованию. Ухудшение состояния с мая 2010 г., когда отмечалось усиление болей воспалительного ритма в ГОП и шейном отделе позвоночника (ШОП). Прием НПВП сопровождался диареей, болью в животе. В апреле 2011 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР, где ему был назначен сульфасалазин 2 г/сут и в связи с высокой активностью заболевания, наличием факторов неблагоприятного прогноза [увейт, двусторонний коксит 2-й стадии (BASRI-hip) по данным рентгенографии костей таза и ультразвукового исследования тазобедренных суставов (ТБС)] и непереносимостью НПВП начато лечение ИНФ. После его отмены получал последовательно четыре иФНОα, которые были отменены в связи со вторичной неэффективностью (табл. 1). В марте 2012 г. — рецидив увеита. С июля 2017 г. назначен метотрексат 10 мг/нед (отменил самостоятельно через 2 мес из-за неэффективности), НПВП (вольтарен 100 мг/сут). В октябре 2017 г. в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца в связи с осложнением переднего увеита левого глаза выполнена операция — модифицированная синустрабекулэктомия, задняя трепанация склеры, назначены ГК в каплях и инъекциях. На фоне частого локального введения ГК в связи с рецидивами увеита развилась вторичная глаукома и катаракта. В январе 2018 г. начата терапия циклоспорином 200 мг/сут. В марте 2019 г. усилилась боль воспалительного ритма в ШОП и ГОП, боль в области ТБС, в связи с чем госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Объективно при поступлении: псориазическая бляшка диаметром 0,5 см в области левого локтевого сустава. Боль при пальпации остистых отростков ШОП и ГОП. Ограничение отведения ТБС. Болезненность при пальпации в области большого вертела справа. Ротация ШОП по 65° в обе стороны, расстояние козелок—стена — 13 см, экскурсия грудной клетки (ЭГК) — 4 см, модифицированный тест Шобера — 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе справа — 12 см, слева — 11 см, расстояние между лодыжками — 98 см. BASDAI — 4,2, ASDAS-CPB — 2,2, BASFI — 2,6. В анализах крови: СОЭ — 11 мм/ч, СРБ — 0,7 мг/л. По данным рентгенографии костей таза двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгрену, двусторонний коксит 2-й стадии по BASRI-hip (рис. 2).

Решением консилиума рекомендовано продолжить прием циклоспорина 200 мг/сут. При неэффективности проводимой терапии целесообразно начать лечение секукинумабом в дозе 150 мг/мес.

Пациент Р., 43 лет, поступил во 2-е ревматологическое отделение в августе 2018 г. с диагнозом «АС, поздняя стадия (анкилоз КПС, синдесмофиты во всех отделах позвоночника), активность высокая, с внеаксиальными (артрит, энтезиты) и внесуставными проявлениями (псориазическое поражение ногтей, кожи ладоней). ФК 3. Состояние после эндопротезирования ТБС». Болеет с 20 лет. Начало заболевания с боли воспалительного ритма в ПОП, далее — присоединение рецидивирующего артрита коленных, лучезапястных суставов, дистальных межфаланговых суставов кистей. Диагноз АС установлен по месту жительства в 2001 г., принимал различные группы НПВП в терапевтических дозах с постепенной потерей эффекта, сульфасалазин 2 г/сут в течение 1 года, который был отменен в связи с непереносимостью (тошнота) и неэффективностью, плаквенил 200 мг/сут в течение 6 мес (отменен в связи с неэффективностью), метотрексат по 10 мг/нед, который принимал по 2017 г. (повышение дозы >10 мг/нед сопровождалось тошнотой; отмена препарата в связи с неэффективностью). Ежегодно проводились неоднократные внутрисуставные и паравerteбральные введения ГК. С 2006 г. в связи с высокой активностью АС и неэффективностью предшествовавшей терапии пациенту назначен ИНФ в дозе 5 мг/кг — 500 мг каждые 8 нед с хорошим эффектом. Однако по месту жительства периодически в связи с хорошим клиническим эффектом снижали дозу до 300 мг (табл. 2). В январе 2015 г. проведено тотальное эндопротезирование левого, в декабре 2015 г. — правого ТБС. С января 2017 г. переведен на биоаналог ИНФ («Фламмегис») в дозе 500 мг, после чего обострения стали возникать каждую 3-ю неделю после инфузии, далее препарат был отменен. В августе 2017 г. была инициирована терапия АДА 40 мг п/к, однако эффекта по истечении 12 нед достигнуто не было, препарат был отменен. С сентября 2017 г. усиление боли воспалительного ритма в ПОП, рецидив артрита коленных, плечевых, лучезапястных, голеностопных суставов, повышение СОЭ до 53 мм/ч, уровня СРБ до 192 мг/мл. В ноябре 2017 г. переведен на ГМБ 50 мг/мес, эффект которого сохранялся до марта 2018 г. (в июле 2018 г. была введена двойная доза ГМБ — 100 мг, что также не дало эффекта), далее вновь усиление боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, повышение уровня СРБ до 384 мг/л, СОЭ — до 96 мм/ч, в связи с чем препарат отменен.

При поступлении объективно: псориазические высыпания на коже ладоней, ониходистрофия ногтей пальцев кистей, артрит левого коленного сустава, сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава V пальца правой кисти, сгибательная контрактура правого лучезапястного сустава (50° при сгибании), ограничение открывания рта. Выраженный грудной кифоз, боль при



Рис. 2. Рентгенография костей таза пациента С.: двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгрену, двусторонний коксит 2-й стадии по BASRI-hip

Таблица 1 Период приема и причины отмены ГИБП у пациента С.

ГИБП	Доза, режим приема	Дата назначения	Дата отмены	Причины отмены
ИНФ	300 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Апрель 2011 г.	Апрель 2013 г.	Вторичная неэффективность
АДА	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Апрель 2013 г.	Июль 2014 г.	То же
ГЛМ	50 мг п/к 1 раз в 4 нед	Июль 2014 г.	Июль 2015 г.	« »
ЭТЦ	50 мг п/к 1 раз в неделю	Август 2015 г.	Июнь 2017 г.	« »
ЦЗП	400 мг п/к 1 раз в 4 нед	Июль 2017 г.	Апрель 2018 г.	« »

Примечание. в/в — внутривенно, п/к — подкожно.

перкуссии остистых отростков ГОП и ПОП. Отсутствует ротация ШОП в обе стороны, расстояние козелок—стена — 28 см, ЭГК — 1 см, модифицированный тест Шобера — 1 см, боковые наклоны в ПОП в обе стороны — 0,5 см, расстояние между лодыжками — 90 см. BASDAI — 7,2, ASDAS-CPB — 5,6, BASFI — 9,4. В анализах крови: Hb — 98 г/л, СОЭ 60 мм/ч, СРБ — 126 мг/л. По данным компьютерной томографии (КТ) — анкилоз ГОП (рис. 3).

Решением консилиума инициирована терапия иИЛ17А — секукинумабом в дозе 150 мг п/к по схеме, однако в связи с наличием подтвержденного дерматологом псориаза кожи и ногтей решено увеличить дозу до 300 мг п/к. На фоне данной терапии были купированы боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника и артрит, отмечалось уменьшение выраженности псориаза кожи, ногтей и снижение острофазовых показателей воспаления.

Пациент А., 31 года, неоднократно проходил стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия (двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Kellgren, множественные синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП), с внеаксиальными (коксит, артрит, энтезит) и внесуставными проявлениями (рецидивирующий увеит), активность высокая, ФК 2». Дебют заболевания в 12 лет (2000) с коксита слева, затем — присоединение артрита правого голеностопного, правого коленного суставов. Наблюдался по месту жительства с диагнозом «реактивный артрит», был назначен курс антибиотиков пенициллинового ряда (бициллин 5) и цефалоспоринов (цефазолин), НПВП при болях. В 2001 г. помимо олигоартрита суставов нижних и верхних конечностей возникла боль воспалительного ритма в ШОП, отмечались высокая лабораторная активность, анемия, появились паховый лимфаденит, лихорадка. Назначены метотрексат в дозе 15 мг/нед и НПВП, которые принимал регулярно в течение 2 лет. В 2003 г. в связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания к терапии добавлен циклоспорин 200 мг/сут и преднизолон 10 мг/сут, которые пациент принимал в течение 6 мес без эффекта. Далее присоединились боль и ограничение движений в ПОП и ГОП, рецидивировал артрит локтевых и коленных суставов с формированием сгибательных контрактур, артрит височно-нижнечелюстных суставов с ограничением открывания рта, отмечалось ограничение движений в ТБС и плечевых суставах. С 2006 г. впервые возник рецидивирующий увеит обоих глаз (по 2–5 обострений в год), требующий локальной терапии ГК, на фоне чего развились кушингоид, осложненная катаракта. В декабре 2008 г. инициирована терапия ИНФ в дозе 400 мг по

схеме (табл. 3). В течение первого года лечения эффект препарата был хороший, с 2010 г. отмечалось сокращение продолжительности улучшения до 4 нед, в связи с чем было рекомендовано проведение инфузий в полной дозе с интервалом 4–6 нед. Одновременно пациент продолжал регулярно принимать НПВП (диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут). Однако на фоне терапии беспокоили постоянные рецидивы увеита, требующие локальной терапии ГК. В октябре 2013 г. в связи с полной потерей эффекта ИНФ пациент последовательно принимал четыре иФНОα и секукинумаб с развитием вторичной неэффективности, в связи с чем ГИБП были отменены. Также решением консилиума был назначен тофацитиниб 10 мг/сут в связи с высокой активностью заболевания, однако положительного эффекта достигнуто не было. С ноября 2016 г. по февраль 2018 г. увеит не рецидивировал, затем в связи с обострениями увеита амбулаторно проводилась локальная терапия ГК с временным положительным эффектом. В марте 2018 г. пациент госпитализирован.

При поступлении объективно: выражен шейно-грудной кифоз, боль при перкуссии остистых отростков всех отделов позвоночника. Ограничение движения во всех отделах позвоночника. Ограничение открывания рта. Сгибательная контрактура локтевых суставов. Деформация коленных суставов за счет экссудативно-пролиферативных явлений. Ограничение отведения ТБС. Ротация ШОП в обе стороны — 30°, расстояние козелок—стена — 20 см, ЭГК — 2 см, модифицированный тест Шобера — 2 см, боковые наклоны в поясничном отделе справа — 7 см, слева — 8 см, расстояние между лодыжками — 52 см. BASDAI — 8,3, ASDAS-CPB — 3,8, BASFI — 9,1. В анализах крови: Hb — 89 г/л, СОЭ — 140 мм/ч, уровень СРБ — 172 мг/л. По данным рентгенографии костей таза: двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгрену, двусторонний коксит 4-й стадии по BASRI-hip (рис. 4).

Решением консилиума начата терапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (560 мг) по схеме с хорошим эффектом. Через 2 мес в анализах крови: Hb — 124 г/л, СОЭ — 36 мм/ч, СРБ — 57,9 мг/л.

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют тяжелое течение АС с высокой клинико-лабораторной активностью, наличием внесуставных проявлений и неэффективностью трех и более ГИБП. В настоящее время нет общепринятого алгоритма ведения пациентов с резистентностью к стандартной терапии. Под первичной неэффективностью ГИБП понимают отсутствие критериев ответа в среднем через 12 нед после начала лечения, а под вторичной неэффективностью — изначальное снижение активно-

Таблица 2 Период приема и причины отмены ГИБП у пациента Р.

ГИБП	Доза, режим приема	Дата назначения	Дата отмены/продолжает	Причины отмены
ИНФ	500 мг — 300 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Февраль 2006 г.	Январь 2017 г.	Хороший эффект
ИНФ (биоаналог)	500 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Январь 2017 г.	Июль 2017 г.	Первичная неэффективность
АДА	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Август 2017 г.	Ноябрь 2017 г.	То же
ГЛМ	50 мг п/к 1 раз в 4 нед (однократно 100 мг)	Ноябрь 2017 г.	Март 2018 г.	Вторичная неэффективность
Секукинумаб	150 мг п/к 1 раз в 4 нед	Август 2018 г.	Ноябрь 2018 г.	Недостаточная эффективность
Секукинумаб	300 мг п/к 1 раз в 4 нед	Ноябрь 2018 г.	По настоящее время	Хороший эффект



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента П.: анкилоз ГОП

Таблица 3 Период приема и причины отмены ГИБП у пациента А.

ГИБП	Доза, режим приема	Дата назначения	Дата отмены/продолжает	Причины отмены
ИНФ	400 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Декабрь 2008 г.	Октябрь 2013 г.	Вторичная неэффективность
ЭТЦ	50 мг п/к 1 раз в неделю	Ноябрь 2013 г.	Декабрь 2014 г.	То же
АДА	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Декабрь 2014 г.	Июль 2016 г.	« «
ГЛМ	50 мг п/к 1 раз в 4 нед	Ноябрь 2016 г.	Февраль 2017 г.	« «
Секукинумаб	150 мг п/к 1 раз в 4 нед	Март 2017 г.	Июль 2017 г.	« «
ЦЗП	400 мг п/к 1 раз в 4 нед	Август 2017 г.	Февраль 2018 г.	« «
Тофацитиниб	10 мг/сут	Март 2018 г.	Май 2018 г.	Первичная неэффективность
Тоцилизумаб	560 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед	Апрель 2019 г.	По настоящее время	Хороший эффект



Рис. 4. Рентгенограмма костей таза пациента А.: двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгрону, двусторонний коксит 4-й стадии по BASRI-hip

сти заболевания на фоне приема препарата и дальнейшую потерю эффекта.

Известно, что ряд ГИБП обладают иммуногенностью, т. е. в крови пациентов с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит и АС, вырабатываются нейтрализующие антитела (НА) к моноклональным антителам (МАТ), в частности к иФНОα [12]. НА участвуют в формировании иммунных комплексов, которые выводят МАТ из организма человека, снижая эффективность препарата [12, 13]. Есть данные, подтверждающие наличие НА в сыворотках больных при лечении ИНФ и АДА [14]. В то же время при использовании ЭТЦ, т. е. гибридных МАТ, наличие НА, хоть и в малом количестве, не влияло на уровень препарата в крови [15]. Однако в представленных клинических наблюдениях вторичная неэффективность наблюдалась как при лечении ИНФ и АДА, так и при назначении ЭТЦ.

Все наши пациенты начинали терапию с ИНФ. В первом случае наблюдалась вторичная неэффективность всех иФНОα в среднем через 12 мес после начала лечения. Помимо сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания, у пациента наблюдался стойкий рецидивирующий увеит, который не купировался ГИБП, а также псориаз, в связи с чем больному рекомендовались дополнительно различные схемы приема базисных противовоспалительных препаратов. В третьем клиническом наблюдении назначение ЭТЦ после ИНФ не привело к достижению стойкого эффекта и ЭТЦ был отменен через 1,5 года в связи с неэффективностью. В данном случае пациент получал не только все иФНОα, но также и ИЛ17А, ингибитор JAK-киназ (отменены в связи со вторичной неэффективностью) и ингибитор ИЛ6, который используется по настоящее время. У больного также имеется внесуставное проявление АС в виде стойкого рецидивирующего увеита, что значительно усложняло тактику ведения и прогноз заболевания. Во втором клиническом случае обращает на себя внимание потеря эффекта ИНФ (эффект сохранялся в течение 10 лет) после перехода на биоаналог препарата. Далее наблюдалась первичная неэффективность АДА и вторичная неэффективность ГМБ. В настоящее время клинико-лабораторный эффект достигнут на фоне терапии и ИЛ17А в дозе 300 мг/мес.

В последние годы исследователи активно изучают и предлагают алгоритмы по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями (чаще с РА), основанные на оценке иммуногенности и выявлении остаточной концентрации препарата в крови [16]. В 2018 г. были опубликованы обновленные британские рекомендации по ведению боль-

ных аксСпА, получающих ГИБП, в том числе при их первичной и вторичной неэффективности [17]. При достижении критериев ответа на лечение пациентам рекомендуется снизить дозу ГИБП под контролем его остаточной концентрации и уровня НА в крови. При вторичной неэффективности первого иФНОα рекомендуется назначить препарат с другим строением молекулы — ЭТЦ или секукинумаб. Комбинированная терапия ГИБП и метотрексатом у пациентов со СпА приводит к меньшей выработке НА [18], что способствует сохранению ее эффекта. Только в одном из наших наблюдений пациент длительно (более 10 лет) получал метотрексат с иФНОα. Также большое внимание стоит уделять комплаентности пациентов и строгому соблюдению рекомендуемых интервалов введения и дозы ГИБП.

Согласно недавно опубликованным обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению АС и нр-аксСпА, при первичной неэффективности первого иФНОα следует назначить и ИЛ17А, при вторичной неэффективности первого иФНОα — второй препарат из группы иФНОα [19]. Интересно, что американские коллеги уже внесли в рекомендации возможность назначения тофацитиниба при неэффективности иФНОα и/или и ИЛ17А. Также из данного документа следует, что, выбирая ГИБП при сочетании активного АС с рецидивирующим увеитом или воспалительном заболевании кишечника, следует предпочесть МАТ.

Заключение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют тяжелое течение АС с сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активностью заболевания. Всех больных объединяют следующие признаки: мужской пол, ранний дебют заболевания, высокая клинико-лабораторная активность и наличие внесуставных проявлений, таких как увеит и псориаз.

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 / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660 (In Russ.)].
2. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
3. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
4. Rudwaleit M, Schwarze S, Hilgert ES, et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1276-81. doi: 10.1136/ard.2007.073098
5. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2702-12. doi: 10.1002/art.39257
6. Vastesaeger N, Cruysen BV, Mulero J, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin*. 2014;10:204-9. doi: 10.1016/j.reuma.2013.12.006
7. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:973-81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
8. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36:801-8. doi: 10.3899/jrheum.081048
9. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1149-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201933
10. Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):71. doi: 10.1186/s13075-016-0969-2
11. Polo y La Borda J, Campos J, Sanz J, et al. Predictive clinical-genetic model of long-term non-response to tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1529-37. doi: 10.1111/1756-185X.13607
12. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711-5. doi: 10.1002/art.21671
13. Brambell FW, Hemmings WA, Morris IG. A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature*. 1964;203:1352-4. doi: 10.1038/2031352a0
14. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkman BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):211-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329ed8b
15. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979
16. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1138-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203296
17. Reid V, Castelino M, Parker B, et al. Harmonised Biologics Pathway for Ankylosing Spondylitis (including non-radiographic axial spondyloarthritis – AS) and Psoriatic Arthritis PsA. 2018. Available at: <http://gmmmg.nhs.uk/docs/guidance/GMMMG-AS-PsA-pathway-v4-2a.pdf>
18. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105. doi: 10.1186/ar3386
19. 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 Rheum*. 2019;71(10):1599-613. doi: 10.1002/art.41042

Румянцев Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>
 Подряднова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4190-4471>
 Румянцев О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7569-4110>
 Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>
 Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Ответы на вопросы к статье
 Б.С. Белова и Д.Т. Абдурахманова
 «Вирус гепатита В
 и ревматические болезни»

(с. 213):

- 1 - Г
- 2 - Д
- 3 - Г
- 4.1 - В
- 4.2 - А
- 4.3 - Г
- 4.4 - Б
- 4.5 - Д
- 5 - Д

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №24 от 28 февраля 2020 г.

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*

Секретарь: к.м.н. *Т.В. Дубинина*

На заседании присутствовало 40 членов Экспертного совета (ЭС)

Повестка

13.20–13.30 Приветствие участников — *главный ревматолог Минздрава России, Президент Ассоциации ревматологов России (АРР), академик РАН Е.Л. Насонов*

13.30–14.00 Клиническое значение селективного ингибирования JAK1 при РА — *академик РАН В.И. Мазуров*

14.00–14.25 Возможности упадоцитиниба для достижения ремиссии у пациентов с РА с неадекватным ответом на БПВП и ГИБП. Профиль безопасности — *д.м.н., профессор Н.В. Чичасова*

14.25–14.40 Дискуссия, обсуждение резолюции ЭС

Вопросы организации ревматологической службы

14.40–15.00 Разработка новых клинических рекомендаций по ревматологии — *Е.Л. Насонов, А.М. Лапа*

15.00–15.20 Преемственность оказания специализированной помощи при переводе подростков с ревматическими заболеваниями из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть — *И.П. Никишина*

15.20–15.35 Развитие специализированной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями с вторичным остеопорозом — *Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, И.С. Дыдыкина*

15.35–15.50 Современные подходы к оценке функциональных ограничений при ревматических заболеваниях в рамках действующей системы медико-социальной экспертизы — *Т.В. Дубинина*

15.50–16.00 Основные итоги X Всероссийского конгресса пациентов — *П.И. Пчельникова, Т.В. Дубинина*

16.00–16.15 О взаимодействии АРР с Общероссийской общественной организацией «Общество врачей России» — *Э.Н. Праздников, Е.Л. Насонов*

1.

Рассмотрен вопрос о современных возможностях совершенствования медицинской помощи пациентам с ревматоидным артритом (РА). Отмечено, что РА — тяжелое хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, неблагоприятным жизненным прогнозом в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний — кардиоваскулярной патологии, остеопороза (ОП), тяжелых инфекций, интерстициального заболевания легких, онкологических заболеваний, стойкой потерей трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни.

Разработка и внедрение в клиническую практику широкого спектра инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, позволили не только существенно улучшить результаты лечения, но и в целом пересмотреть стратегию фармакотерапии РА. В основу стратегии «Лечение до достижения цели» при РА легли принципы раннего назначения синтетических базисных противовоспалительных

препаратов (сБПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), активного ведения больного с тщательным контролем его состояния, подбора терапии при недостаточной эффективности. Несмотря на достигнутые успехи в лечении данного заболевания, у 20–40% пациентов имеется первичная неэффективность, а у части больных наблюдается потеря эффективности терапии с течением времени («вторичная резистентность»), что диктует необходимость пересмотра тактики лечения. В связи с этим появление новых групп лекарственных препаратов, в частности селективного ингибитора Янус- (Janus-) киназы 1 (JAK1), расширяет возможности контроля активности и прогрессирования РА.

Упадоцитиниб (РАНВЭК®) — пероральный селективный ингибитор JAK1, предназначенный для лечения взрослых пациентов с РА умеренной и высокой активности.

Эффективность и профиль безопасности упадоцитиниба как в комбинации с МТ или другими сБПВП, так и в монотерапии были изучены в ходе широкой клинической программы SELECT при участии более 4400 пациентов с РА, не ответивших на лечение ГИБП и сБПВП. В ходе исследований III фазы клинической программы SELECT (SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE и SELECT-EARLY) были

достигнуты все первичные и ранжированные «вторичные» конечные точки, в том числе DAS28 <2,6, CDAI, SDAI, ACR20, ACR50, ACR70. Более высокая эффективность упадацитиниба наблюдалась как при монотерапии, так и в комбинации с сБПВП по сравнению с плацебо, МТ или адалимумабом (АДА). При этом наступление эффекта от лечения отмечалось уже на первой неделе с последующим нарастанием в течение 12 нед и сохранением устойчивого ответа (как в комбинации с МТ, так и в монотерапии) не менее 1 года. По результатам исследования SELECT-COMPARE с участием более чем 1500 пациентов с РА, упадацитиниб в комбинации с МТ достоверно продемонстрировал более значимую частоту достижения ремиссии по всем индексам (DAS28-CPB, CDAI, SDAI, Boolean) по сравнению с комбинированной терапией АДА с МТ. Комбинированная терапия упадацитинибом с МТ показала превосходство над терапией АДА с МТ по индексу ACR50, снижению боли и HAQ-DI. Согласно данным клинической программы SELECT, упадацитиниб как в комбинации с МТ и другими БПВП, так и в монотерапии позволяет достичь высокую частоту ремиссии, независимо от предшествующей терапии БПВП и ГИБП, включая ингибиторы интерлейкина 6. Таким образом, упадацитиниб демонстрирует улучшенный профиль польза/риск, его применение экономически оправданно и позволяет значительно улучшить качество жизни больных с тяжелым РА.

Следует особо подчеркнуть, что в программах SELECT активное участие принимали российские ревматологические центры (более 200 пациентов). Анализ полученных результатов позволил получить уникальный российский опыт в отношении эффективности и безопасности упадацитиниба в клинической практике, который планируется расширить в открытых исследованиях в рамках национального регистра пациентов, страдающих РА.

Принимая во внимание все вышеизложенное, члены Профильной комиссии единогласно одобрили включение упадацитиниба в национальные клинические рекомендации по лечению РА, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (ОНЛС).

2.

Заслушан и обсужден вопрос о разработке новых клинических рекомендаций в сфере ревматологии. Было подчеркнуто, что актуальность проблемы обеспечения качества медицинской помощи в Российской Федерации не вызывает сомнения, в связи с этим клинические рекомендации — документы, разрабатываемые в соответствии с принципами доказательной медицины, основанные на современных достижениях мировой медицины, — способствуют принятию практикующими врачами решений для обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации. Обращено внимание на то, что необходимость пересмотра ранее разработанных клинических рекомендаций обусловлена появлением новых методов диагностики и лечения ИВРЗ, внедрение которых позволит улучшить раннюю диагностику, снизит частоту необоснованных обследований и осложнений как заболевания, так и лекарственной терапии. Отмечено, что при работе над клиническими рекомендациями необходим междисциплинарный подход с целью улучшения взаимодействия и преемственности в работе врачей различных специальностей в ведении пациентов с ИВРЗ.

В ходе обсуждения было принято решение инициировать пересмотр «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ревматических заболеваний» под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Сформировать рабочие группы по разработке клинических рекомендаций по отдельным ИВРЗ с привлечением в них ведущих специалистов из различных регионов Российской Федерации.

3.

Рассмотрены и обсуждены проблемы преемственности при оказании специализированной помощи при переводе подростков с ИВРЗ из педиатрической службы во взрослую ревматологическую службу. Подчеркнуто, что этот этап является одним из наиболее важных и сложных в отношении наблюдения и лечения данных пациентов. Отсутствие государственной программы перевода пациентов из педиатрической службы во взрослую может приводить к неоправданному пересмотру диагнозов, изменению тактики лечения с необоснованной модификацией эффективной терапии, методов реабилитации, социальной и психологической поддержки больных. В итоге успехи, достигнутые в результате лечения, нивелируются, течение заболевания и прогноз ухудшаются. Обращено внимание на то, что уже сегодня мировым научным сообществом предложены различные модели ведения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в переходном периоде, которые основаны на принципах доступности качественной, скоординированной, своевременной и всесторонней медицинской помощи; на прямом взаимодействии между пациентом, его родителем/опекуном, детским ревматологом и врачом взрослой ревматологической службы; на тщательном планировании и документировании этапов переходного периода; на учете индивидуальных особенностей каждого клинического случая и совместной работе мультидисциплинарной команды. Для улучшения результативности процесса перехода из детской ревматологической службы во взрослую необходимо достаточное финансирование с целью обеспечения непрерывности медицинской помощи, а также поддержка электронных информационных ресурсов со свободным доступом для размещения рекомендаций, стандартов и других полезных материалов по данной проблеме. В России в ряде регионов имеется опыт создания нормативных документов о механизмах передачи пациентов с ИВРЗ из детской ревматологической службы во взрослую, который может быть учтен при разработке национальной Программы.

В ходе дискуссии было принято единогласное решение о необходимости создания под эгидой АРР экспертной группы с целью подготовки детально проработанных положений по процедуре передачи пациентов детского возраста с ИВРЗ во взрослую ревматологическую службу, создании и внедрении структурированного документа «Паспорт взрослого пациента с ювенильным дебютом артрита», согласовании с Федеральным фондом обязательного медицинского страхования (ФФОМС) формулировок диагнозов для этой категории пациентов и введения «моратория» (на 1–2 года) на изменение базисной противовоспалительной терапии, особенно применение ГИБП при достижении пациентом возраста 18 лет, о создании при поддержке АРР и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «горячей линии» для пациентов и их родителей по вопросам перехода из детской ревматологической службы во взрослую, юридического консультирования по проблеме лекарственного обеспечения и взаимодействия с органами медико-социальной экспертизы (МСЭ), психологической поддержки для «юных взрослых» пациентов, заболевших в детском возрасте.

4.

Представлены и обсуждены перспективы развития специализированной помощи пациентам с ИВРЗ и вторичным ОП. Было акцентировано внимание на распространенности ОП в российской популяции больных с ИВРЗ, механизмах и факторах риска потери костной ткани при данной патологии, влиянии фармакотерапии как на риск развития ОП, так на предупреждение этого потенциально тяжелого осложнения ИВРЗ, результатах исследовательских работ, ранее проведенных в НИИР им. В.А. Насоновой и за рубежом. По итогам дискуссии принято единогласное решение о целесообразности создания при АРР секции «Остеопороз при ревмати-

ческих заболеваниях» с целью координации многоцентровых программ по изучению «предикторов» возникновения ОП и переломов у больных РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, а также других ИВРЗ, влиянию коморбидности, лекарственной терапии, в первую очередь ГИБП, на риск переломов, оценке эффективности антиостеопоротической терапии.

5.

Обсуждены основные изменения, внесенные в классификации и критерии, используемые при осуществлении МСЭ граждан с РЗ, вступившие в силу с 1 января 2020 г. в соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №585н от 27.08.2019 г. Отмечено, что новые критерии разделены на детские и взрослые, включают более точный и полный перечень РЗ, учитывают особенности установления инвалидности при первичном и повторном освидетельствовании, особенности течения заболевания, в том числе оценку состояния пациента с использованием современных методов определения активности заболевания и степени ограничения функции организма, а также постоянную потребность (объем и виды) в противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии (сочетание препаратов нескольких фармакотерапевтических групп), на фоне которой достигается и сохраняется состояние ремиссии заболевания. С целью укрепления междисциплинарного подхода и улучшения положения людей с ограниченными возможностями принято решение инициировать разработку методических рекомендаций, регламентирующих правильность оформления врачами-ревматологами документов при направлении граждан с РЗ на МСЭ.

6.

Представлены основные итоги X Всероссийского конгресса пациентов и выдержки из принятой резолюции, касающиеся во-

просов совершенствования оказания специализированной медицинской помощи по профилю «Ревматология». По итогам обсуждения принято решение о необходимости налаживания взаимоотношений и совместной работы с Всероссийским союзом пациентов, направленной на организацию и разработку нормативно-правового механизма, регламентирующего создание и функционирование Федерального регистра пациентов с РЗ, модернизацию маршрутизации пациентов, повышение качества статистического учета, увеличения доступности лекарственного обеспечения и специализированной медицинской помощи.

7.

Рассмотрен вопрос о взаимодействии АРР с Общероссийской общественной организацией «Общество врачей России» (ОВР). Информацию о целях создания ОВР и основных направлениях работы общества представил генеральный секретарь ОВР — д.м.н. профессор Э.Н. Праздников. В своем выступлении Э.Н. Праздников подчеркнул, что одной из целей ОВР является консолидация врачебного сообщества России, активное участие в законотворческой деятельности, обсуждении и разработке нормативных документов. В настоящее время ОВР представляет интересы более 126 тыс. российских врачей. В состав ОВР входят 14 общероссийских общественных профессиональных организаций по основным врачебным специальностям, представители врачебного и академического сообществ, вузовской и научно-педагогической общественности. ОВР входит в состав Общероссийского народного фронта. Представители ОВР делегированы и успешно работают в составе Общественной палаты Российской Федерации, Общественного совета при Минздраве России, общественных палат и территориальных органов управления здравоохранением субъектов Федерации. Было принято единогласное решение о целесообразности активного участия АРР в работе ОВР.

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

Минздраву России:

1. Рассмотреть включение лекарственного препарата упадациитиниб для лечения ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени в перечень ЖНВЛП и в перечень ОНЛС.
2. Поддержать разработку государственной Программы перевода пациентов с ревматическими заболеваниями из педиатрической ревматологической службы во взрослую.

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. Поддержать создание и ведение аналитической базы по эффективности и безопасности упадациитиниба в российской популяции.
2. Сформировать рабочие группы по разработке клинических рекомендаций по отдельным ИВРЗ с привлечением в них ведущих специалистов из различных регионов Российской Федерации.

3. Создать экспертную группу с целью координации деятельности по разработке положений о процедуре передачи пациентов детского возраста с ИВРЗ во взрослую ревматологическую службу, разработки соответствующих документов, созданию на сайте АРР «горячей линии» для пациентов и их родителей по вопросам перехода из детской ревматологической службы во взрослую, юридического консультирования по проблеме лекарственного обеспечения и взаимодействия с МСЭ, психологической поддержки для «юных взрослых» пациентов, заболевших в детском возрасте.
4. Создать при АРР секцию «Остеопороз при ревматических заболеваниях» с целью координации многоцентровых программ по изучению вторичного ОП при РЗ.
5. Совместно с ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России разработать методические пособия для сотрудников МСЭ и врачей-ревматологов в соответствии с классификациями и критериями, утвержденными приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №585н от 27.08.2019 г.
6. Поддержать сотрудничество АРР и ОВР.

*Председатель Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов*

*Секретарь Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»
к.м.н. Т.В. Дубинина*