

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2015 (53) 1

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

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

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

В.Н. Амирджанова — д.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

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.Н. Александрова — д.м.н., Москва, Россия

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия

Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия

Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия

Д.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия

Н.Н. Кузьмина — 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.Ф. 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

Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия

М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия

Дж.С. Смоллен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — DM, Moscow, Russia

E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia

L.P. Anan'eva — Professor, 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 — Professor, DM, Moscow, Russia

D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia

N.N. Kuz'mina — 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.F. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany

A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK

J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria

R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden



Фото на обложке:

Алекберова З.С.
«Болезнь Великого шелкового
пути: от преданий в XXI век».
«Три зайца» — резьба по
камню, Кубачи

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия
В.В. Бадюкин, Москва, Россия
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
А.Б. Зборовский, Волгоград, 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
А.М. Лиля, Санкт-Петербург, 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
А.И. Сперанский, Москва, 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
A.B. Zborovsky, Volgograd, 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
A.M. Lila, St. Petersburg, 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-Lapovok, Moscow, Russia
A.P. Rebrov, Saratov, Russia
Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
N.F. Soroka, Minsk, Belarus
V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
A.I. Speransky, Moscow, Russia
T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490
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,
2015;53(1):1–115
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Деком»
Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечатать»
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.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век	5
<i>Алекберова З.С.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов	9
<i>Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Клюквина Н.Г., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., Цаян М.Э., Меснянкина А.А., Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Середавкина Н.В., Герасимова Е.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ.	17
<i>Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В.</i>	
Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные).	24
<i>Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Горбунова Ю.Н., Маркелова Е.И., Лучихина Е.Л., Фомичева О.Г., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Божьева Л.А., Смирнов А.В., Волков А.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.</i>	
Влияние особенностей течения заболевания и проводимой терапии на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом	32
<i>Кузнецова Н.А., Колотова Г.Б.</i>	
Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови	38
<i>Ходырев В.Н., Мартинчик А.Н., Лесняк О.М., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б.</i>	
Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой.	45
<i>Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И.</i>	
Возможности эхокардиографического определения давления в легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: данные ревматологического экспертного центра	51
<i>Николаева Е.В., Корсакова Ю.О., Курмуков И.А., Глухова С.И., Юдкина Н.Н., Волков А.В.</i>	
Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом	58
<i>Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Арсентьева Н.А., Любимова Н. Е., Тотолян А.А.</i>	
Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов	63
<i>Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани.	69
<i>Волков А.В.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные.	78
<i>Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Алексанкин А.П., Насонов Е.Л.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита	84
<i>Никишина И.П., Каледа М.И.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ

50-летний юбилей отделения ревмоортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: итоги и перспективы.	94
<i>Павлов В.П.</i>	

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию академика РАН Вадима Ивановича Мазурова	99
--	----

ИНФОРМАЦИЯ

XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.)	101
<i>Середавкина Н.В., Денисов Л.Н., Коротаева Т.В., Кондратьева Л.В., Подряднова М.В.</i>	
Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» №11 от 18 октября 2014 г.	107
Список мероприятий по ревматологии на 2015 г.	110

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 2014 г.	111
-------------------------------------	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

Silk Road disease: From legends to the 21st century	5
<i>Alekberova Z.S.</i>	

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian Experts' Commentaries	9
<i>Soloviev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Klyukvina N.G., Reshetnyak T.M., Lisitsyna T.A., Kosheleva N.M., Tsanyan M.E., Mesnyankina A.A., Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Seredavkina N.V., Gerasimova E.V.</i>	

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: Results of a 5-year follow-up within the Russian RADIKAL program.	17
<i>Ermakova Yu.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V.</i>	
Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data.	24
<i>Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G., Gorbunova Yu.N., Markelova E.I., Luchikhina E.L., Fomicheva O.G., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Bozhyeva L.A., Smirnov A.V., Volkov A.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.</i>	
Impact of the specific features of disease course and therapy on quality of life in patients with ankylosing spondylitis.	32
<i>Kuznetsova N.A., Kolotova G.B.</i>	
Provision of vitamins and calcium in rheumatoid arthritis: Estimation of intake and plasma concentrations.	38
<i>Khodyrev V.N., Martinchik A.N., Lesnyak O.M., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B.</i>	
Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout.	45
<i>Eliseev M.S., Mukagova M.V., Glukhova S.I.</i>	
Possibilities for echocardiographic determination of pulmonary artery pressure in patients with systemic connective tissue diseases: Data of a rheumatology expert center.	51
<i>Nikolaeva E.V., Korsakova Yu.O., Kurmukov I.A., Glukhova S.I., Yudkina N.N., Volkov A.V.</i>	
Levels of angiogenesis-regulatory chemokines in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.	58
<i>Zhebrun D.A., Maslyansky A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S., Arsenyeva N.A., Lyubimova N.E., Totolyan A.A.</i>	
Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis.	63
<i>Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N.</i>	

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases	69
<i>Volkov A.V.</i>	

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

Impact of therapy with biological agents on B-lymphocyte subpopulations in rheumatic diseases: New evidence	78
<i>Suponitskaya E.V., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P., Nasonov E.L.</i>	

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis	84
<i>Nikishina I.P., Kaleda M.I.</i>	

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY

The 50th anniversary of the Department of Orthopedic Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology: Results and prospects.	94
<i>Pavlov V.P.</i>	

JUBILEE

On the occasion of the 70th birth anniversary of Academician Vadim Ivanovich Mazurov	99
--	----

INFORMATION

15th Mediterranean Rheumatology Congress (Istanbul, Turkey, 28–31 August 2014)	101
<i>Seredavkina N.V., Denisov L.N., Korotaeva T.V., Kondratyeva L.V., Podryadnova M.V.</i>	
Minutes of the Rheumatology Task Force Meeting, Expert Council, Ministry of Health of Russia, under No. 11 dated 18 October, 2014.	107
List of rheumatology measures in 2015.	110

INDEX OF PAPERS PUBLISHED IN 2014.	111
---	-----

Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век

Алекберова З.С.

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

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

Контакты:
Земфира Садулаевна Алекберова;
sokrat@irramn.ru

Contact:
Zemfira Alekberova;
sokrat@irramn.ru

Поступила 05.11.14

Рассмотрены историко-географические аспекты болезни Бехчета (ББ). Как известно, географическую распространенность этого заболевания связывают с древним караванным маршрутом, получившим название «Великий шелковый путь»: именно на территориях, по которым он когда-то пролегал, до сих пор преимущественно встречаются случаи заболевания ББ. В литературе существуют расхождения о том, проходил ли Великий шелковый путь по территории Северного Кавказа, в частности — вдоль побережья Каспийского моря. В подтверждение последнего представлены интересные доказательства — камнерезные изображения, сохранившиеся на домах дагестанского поселка Кубачи. Все это дает ответ на вопрос, почему по данным об обрабатываемости 1/4 от общего числа наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов с ББ приходится на уроженцев Северного Кавказа.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; распространенность; Великий шелковый путь.

Для ссылки: Алекберова З.С. Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):5–8.

SILK ROAD DISEASE: FROM LEGENDS TO THE 21st CENTURY Alekberova Z.S.

The paper considers the historical and geographical aspects of Behcet's disease (BD). As is known, the geographical distribution of this disease is associated with the ancient caravan route called the Silk Road: it was in these areas along which the latter once ran there have been predominantly cases of BD so far. There are discrepancies in the literature regarding whether the Silk Road was across the North Caucasus, along the coast of the Caspian Sea in particular. In support of this conjecture, there is interesting evidence: stone-cutting images that have been retained on the houses of the Dagestani settlement of Kubachi. All give an answer why the natives of the North Caucasus constitute one-fourth of the total number of BD patients followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Keywords: Behcet's disease; prevalence; Silk Road.

For reference: Alekberova Z.S. Silk Road disease: From legends to the 21st century. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):5–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-5-8>

Болезнь Бехчета (ББ) — васкулит сосудов разного калибра артериального и венозного русла с мультисистемной клинической картиной.

Первые описания симптомов, которые можно отнести к ББ, встречаются в работах Гиппократов (V в. до н. э.) и древних врачей из Японии, Китая и других стран [1].

В 1937 г. турецкий дерматолог Hulusi Behcet описал наблюдаемых в течение 17 лет трех больных с афтозными язвами в полости рта, на гениталиях и с гипопионом [2]. Название «болезнь Бехчета» в 1941 г. предложил офтальмолог Т. Jensen [3], а в 1947 г. на Международном конгрессе в Женеве заболевание официально было эпонимизировано как «Morbus Behcet».

Этиология ББ неизвестна. В 1986 г. S. Ohno заметил высокую распространенность ББ в географических зонах между 30° и 40° с. ш., что соответствует прохождению древнего Шелкового пути. Автор предположил, что распространение заболевания происходит по ходу этого пути за счет миграции населения и смешанных браков. Поэтому ББ еще известна как болезнь Великого шелкового пути [4].

В 2010 г. на 14-й Международной конференции по ББ в Лондоне Tom Greeves, археолог, говоря о Великом шелковом пути, упомянул Дагестан, конкретно — поселок Кубачи, где сохранились плиты с резьбой по камню, встроенные в стены домов. При этом он продемонстрировал фото с изображением «трех зайцев», датированное 1400 г.

Сообщение Т. Greeves показалось нам важным в свете изучения этнических аспектов ББ. Мы связались с Т. Greeves и получили следующий ответ:



К 200-летию вхождения Дагестана в состав Российского государства

ДАГЕСТАН ГЛАЗАМИ ЕВГЕНИЯ ЛАНСЕРЕ



Рис. 1. Портрет Е. Лансере и обложка альбома, посвященного его творчеству [5]

«Dear Prof. Zemfira Alekberova, Bol'shoe Vam Spasibo za pis'mo!

The Caucasus was a great meeting point of cultures. And traders along Silk Road must have passed this way. Unfortunately, we do not have a copy of the talk I gave at the seminar on Behcet's disease. However, you will find much information on www.chrischapmanphotography.co.uk. There is one example of the three hares which we know from Dagestan — a stone carving in the wall of a house in Kubachi, Dagestan, dating to about 1400 CE, but we have not yet seen a picture of it and know nothing about its content. If you are able to help find more information or a photograph for us, we would be most grateful! — perhaps you have a contact in the museum there?

We suspect that there will be other examples from Dagestan, and so much appreciate a contact there.

Thank you for any help you can give us.

Yours sincerely,
Tom»

«Дорогая проф. Земфира Алекберова, большое Вам спасибо за письмо!

Кавказ был великим местом встречи культур. И торговцы, идущие Шелковым путем, должны были здесь проходить. К сожалению, у меня нет копии моего доклада на семинаре по болезни Бехчета. Но Вы можете найти много информации на сайте www.chrischapmanphotography.co.uk. Есть там и одна фотография трех зайцев, которая, как нам известно, получена из Дагестана, — резба по камню в стене дома в Кубачах в Дагестане, которая датируется примерно 1400 г. н. э., но мы пока не видели фотографии и ничего не знаем о ее содержании. Если бы Вы смогли найти больше информации или фотографию для нас, мы были бы Вам очень признательны. Может быть, у Вас есть связи с местным музеем? Для нас это представляло бы очень большой интерес.

Буду Вам очень признателен за любую помощь.

Искренне Ваш,
Том»

О том, что село Кубачи известно своей резьбой по камню, писал в начале XX в. художник Е. Лансере (рис. 1), неоднократно посещавший Дагестан: «До сегодняшнего дня сохранились великолепные памятники камнерезного искусства, разбросанные по всему Дагестану. Наиболее распространены изображения львов, барсов, кабанов, туров, оленей, птиц, фантастических животных — грифонов и др., сцены охоты, состязаний, единоборства, пиршества, изображение древа жизни. Искусство резьбы по камню достигло совершенства в селении Кубачи» (рис. 2).

Поселок Кубачи расположен в горной части Дагестана на высоте 1750 м. Самое знаменитое ремесло кубачинцев — производство художественных изделий из металла: от оружия и военных доспехов до украшений и предметов домашнего обихода.

Нам не встретилось каких-либо официальных данных о связи кубачинцев с Шелковым путем. Поскольку известно, что последний проходил через Прикаспийскую низменность, можно допустить, что именно сюда съезжались торговцы из разных регионов Дагестана для обмена товарами.

Воспользовавшись советом Т. Greeves, мы получили от компании Chrischapman photography (Великобритания) фотографию того самого образца резьбы по камню из поселка Кубачи, о котором говорил Том (рис. 3). Ряд ученых считают, что изображение трех зайцев, бегущих по кругу, характерно для древнекитайского искусства.

Мы также решили продемонстрировать еще одно фото, которое вновь нас «вернуло к зайцам». Речь идет о фотографии тимпана (архитектурный элемент), датированного 1405 г.,

которое представлено в книге «Искусство Кубачи» [6]. Неожиданно мы обнаружили в правом углу этого тимпана изображение зайца (рис. 4).

Самое удивительное, что блоки с резьбой по камню сохранились в отдельных домах поселка Кубачи до сегодняшних дней. По нашей просьбе в 2013 г. профессор М.Т. Кудаев и его коллеги из Дагестана прислали ряд фотографий — образцов резьбы по камню, сохранившихся в поселке Кубачи (рис. 5).



Фрагмент резьбы по камню
(1925)



Рельеф с изображением зверя
(Дагестан, XIV–XV вв.)

Рис. 2. Примеры каменных рельефов из Дагестана



Рис. 3. «Три зайца» — резба по камню, Кубачи



Рис. 4. Тимпан (1405 г. н. э.). Стрелкой указано изображение зайца



Рис. 5. Образцы резьбы по камню, сохранившиеся в поселке Кубачи

Пытаясь найти подтверждение тому, что Великий шелковый путь прошел через Северный Кавказ, мы рассмотрели несколько географических карт, отражающих этот путь. Чаще всего публикуется карта, в которой караванная дорога связывает Восточную Азию со Средиземноморьем



Рис. 6. Карта караванной дороги, связывающей Восточную Азию со Средиземноморьем



Рис. 7. Карта Великого шелкового пути, опубликованная в 1999 г. («Наука и жизнь»)

морем в древности и в средние века (термин «Великий шелковый путь» предложил немецкий географ Рихтогфен в 1877 г.; рис. 6).

Из представленной на рис. 6 карты не ясно, прошел ли этот путь через Кавказ и, в частности, около Каспийского моря.

В другой карте, опубликованной в журнале «Наука и жизнь» за 1999 г., уже прослеживаются данные в пользу того, что Великий шелковый путь мог пролегать через некоторые регионы Кавказа, в частности через Прикаспийскую низменность (рис. 7).

И только на третьей карте (рис. 8), которая представлена в книге «Амир Тимур в мировой истории» [7], мы нашли свидетельство того, что Великий шелковый путь прошел вдоль побережья Каспийского моря через город Дербент (Дарбанд).

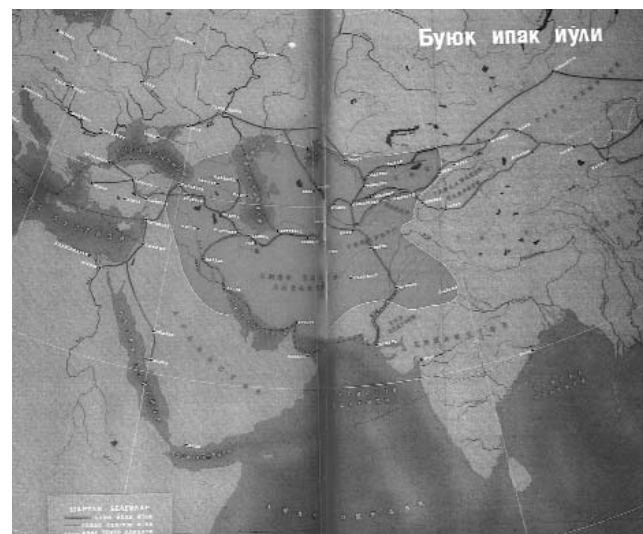


Рис. 8. Карта Великого шелкового пути из книги «Амир Тимур в мировой истории»

Исходя из караванного пути, прослеженного на карте с рис. 8, мы получили ответ на вопрос, почему 1/4 от общего числа наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов с ББ пришлось на жителей Дагестана (заметим, что это не эпидемиологические данные, а сведения по обращаемости).

В таблице показана представленность разных этнических групп среди наблюдавшихся нами пациентов с ББ.

Из таблицы видно, что по частоте встречаемости заболевания за дагестанцами следуют чеченцы и далее по убывающей другие представители народов Северного Кавказа. Может быть, Великий шелковый путь «предпочитал» морские регионы (Средиземное и Каспийское моря)?

Что касается уроженцев закавказских регионов, то их число, представленное в таблице, не отражает истинную ситуацию, особенно после распада СССР.

На II Евразийском конгрессе ревматологов в Москве (май 2014 г.) главный ревматолог Республики Армения А. Ароян сообщила, что у нее под наблюдением состоят более 200 больных ББ.

Завершая свое несколько необычное эссе, спешу заметить, что это всего лишь размышления, основанные на определенных фактах.

Великий шелковый путь, пройдя через Кавказ, оставил нам в наследие заболевание, именуемое болезнью Бехчета.

Этническая принадлежность больных ББ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Этнические когорты	Число больных, n (%)
Северный Кавказ:	
дагестанцы	94 (23,5)
чеченцы	32 (8)
осетины	6 (1,5)
кабардинцы	5 (1,25)
калмыки	3 (0,75)
карачаевцы	2 (0,5)
ингуши	2 (0,5)
всего	144 (36)
Закавказье:	
армяне	54 (13,5)
азербайджанцы	41 (10,25)
грузины	7 (1,75)
всего	102 (25,5)
Кавказ в целом	246 (61,5)
Русские	81 (20,25)
Уроженцы Средней Азии	28 (7)
Метисы	19 (4,75)
Другие (татары, башкиры, якуты, буряты, гагаузы, украинцы, молдаване, немцы)	26 (6,5)

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuman I. Die Aphten am weiblichen Genitale. *Wien Klin Rundsch.* 1895;(9):289–90.
2. Behcet H. Über rezidivierende, aphtose durch einer Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genittalen. *Dermatol Wochenschr.* 1937;105:1152–7.
3. Jensen T. Sur les ulcerations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau genital combines avec les symptoms oculaires (syndrome Behcet). *Acta Dermatol Venerol.* 1941;22:64–79.
4. Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens.* 1999;54(3):213–20. DOI: 10.1034/j.1399-0039.1999.540301.x
5. Стругова ОБ. Дагестан глазами Евгения Лансере. Москва: Издательский дом Руденцовых; 2013. 239 с. [Strugova OB. *Dagestan glazami Evgeniya Lansere* [Dagestan eyes Yevgeny Lanceray]. Moscow: Izdatel'skiy dom Rudentsovykh; 2013. 239 p.]
6. Алиханов РА, Иванов АА. Искусство Кубачи. Ленинград: Художник РСФСР; 1976. 178 с. [Alikhanov RA, Ivanov AA. *Iskusstvo Kubachi* [Art of Kubachi]. Leningrad: Khudozhnik RSFSR; 1976. 178 p.]
7. Асанова Г, Ахмедов А, Ахмедов Б, Саидкасимов С. Амир Тимур в мировой истории. Ташкент: Шарк; 2001 [Asanova G, Akhmedov A, Akhmedov B, Saidkasimov S. *Amir Timur v mirovoi istorii* [Amir Timur in world history]. Tashkent: Shark; 2001].

Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов

Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Ключкина Н.Г., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., Цанян М.Э., Меснянкина А.А., Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Середавкина Н.В., Герасимова Е.В.

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

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

Контакты:

Сергей Константинович Соловьев;
sksoloviev@mail.ru

Contact:

Sergei Soloviev;
sksoloviev@mail.ru

Поступила 19.11.14

Начало нового тысячелетия ознаменовано существенным прогрессом в развитии ревматологии: более глубоко изучен патогенез многих ревматических заболеваний (РЗ), валидированы критерии диагностики, разработаны индексы активности, внедрены понятия ремиссии и обострения, большое внимание стало уделяться изучению качества жизни пациентов. Существенно расширена возможность фармакотерапии иммуновоспалительных РЗ за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Изменилась и стратегия терапии пациентов с РЗ. В 2010 г. выдвигается концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) для ревматоидного артрита, а позднее для анкилозирующего спондилита. В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ). Результатом их работы стали опубликованные в 2014 г. рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели», сформулированные в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций. Цель данной публикации — общая характеристика основных положений принципов и рекомендаций с комментариями ведущих специалистов-любологов с учетом особенностей СКВ в Российской Федерации и обсуждением некоторых дискуссионных и нерешенных проблем.

Ключевые слова: системная красная волчанка; «Лечение до достижения цели»; мониторинг.

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16.

TREAT-TO-TARGET SLE RECOMMENDATIONS FROM THE INTERNATIONAL TASK FORCE AND RUSSIAN EXPERTS' COMMENTARIES

Soloviev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Klyukvina N.G., Reshetnyak T.M., Lisitsyna T.A., Kosheleva N.M., Tsanyan M.E., Mesnyankina A.A., Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Seredavkina N.V., Gerasimova E.V.

The start of the new millennium is marked by a substantial progress in the development of rheumatology: pathogenesis of many rheumatic diseases (RDs) was more deeply studied; their diagnostic criteria validated; disease activity indices worked out; the concepts of remission and exacerbation introduced; much attention has been given to the investigations of quality of life in patients. The possibility of pharmacotherapy for immunoinflammatory RDs was extended by the advent of biological agents (BA). The treatment strategy for RDs was also changed. The treat-to-target concept was put forth for rheumatoid arthritis in 2010 and for ankylosing spondylitis later. The project of treat-to-target concept in systemic lupus erythematosus (SLE) was launched on the initiative of the world's leading rheumatologists in January 2013. The result of their work is the treat-to-target-in-SLE recommendations published in 2014 and formulated as 4 basic principles and 11 general recommendations. The purpose of this publication is to provide general characteristics of the basic provisions of the principles and recommendations with commentaries of leading experts discussing characteristics of SLE in the Russian Federation and some debatable and unsolved problems.

Keywords: systemic lupus erythematosus; treat-to-target; monitoring.

For reference: Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):9–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-9-16>

Начало XXI в. ознаменовалось активным развитием ревматологии. Более глубоко изучен патогенез многих ревматических заболеваний (РЗ), валидированы диагностические критерии, разработаны индексы активности, внедрены понятия ремиссии и обострения, большое внимание стало уделяться изучению качества жизни (КЖ) пациентов. Существенно расширена возможность фармакотерапии иммуновоспалительных РЗ за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с хорошо доказанной эффективностью и малой токсичностью, которых в настоящее время насчитывается уже несколько

десятков. Однако прогноз любого РЗ зависит от правильно выбранной стратегии терапии.

В 2010 г. была сформулирована концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target, T2T) для ревматоидного артрита [1]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность раннего же назначения активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, цель которой — максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни [2]. В 2011 г. подобные рекомендации были разработаны и для спондилоартритов [3, 4].

Основополагающие принципы

1. Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего(-их) врача(-ей)
2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение КЖ, связанного со здоровьем (КЖСЗ), за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности
3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут обуславливать необходимость мультидисциплинарного подхода
4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии

Основные рекомендации

1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров
2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ
3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности
4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органических повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти
5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органических повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как *устоляемость*, *боль* и *депрессия*.
6. У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек
7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет
8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки глюкокортикоидов (ГК), необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены
9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с антифосфолипидным синдромом (АФС); терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС
10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомаларийных препаратов
11. Для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии

В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов Ronald F. van Vollenhoven, Josef Smolen, Marta Mosca и Matthias Schneider стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ).

В состав международной рабочей группы по Т2Т/СКВ входили ревматологи, нефрологи, дерматологи, терапевты, клинические иммунологи и представители организации пациентов. Помимо большого количества экспертов из стран Европы, в работе участвовали ревматологи из большинства регионов мира, включая Северную и Южную Америку, Юго-Восточную Азию, а также Австралию и Океанию.

В 2014 г. были опубликованы подготовленные этой группой рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели» [5]. Они сформулированы в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций, представленных в таблице.

1. Основополагающие принципы

1. Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего(-их) врача(-ей).

Ключевым компонентом процесса принятия решения о лечении СКВ является самостоятельность пациента: пациент(-ка) должен(-на) быть центром данного процесса и принимать в нем активное участие. В большинстве случаев врач должен быть специалистом, имеющим опыт лечения СКВ, и должен работать в команде, что предусматривает использование междисциплинарного подхода. Каждое терапевтическое решение должно быть индивиду-

альным и сбалансированным. Совместное принятие решения — это диалог, который происходит между пациентом и медицинским работником с целью совместного выбора тактики лечения. В процессе данного диалога необходимо, чтобы и пациент, и медицинский работник понимали, какие факторы имеют значение для другой стороны при выборе метода лечения (NHS 2012, <http://sdm.right-care.nhs.uk/about/shared-decision-making/>).

Комментарий. Нередко в Российской Федерации ревматолог, работающий как в поликлинике, так и в стационаре, уделяет мало времени и внимания достижению взаимопонимания с больным СКВ. Это в первую очередь можно объяснить большой нагрузкой на врача, недостаточной квалификацией, отсутствием навыков общения с пациентом. Мы рекомендуем обсуждать с пациентом простые и понятные цели: достижение ремиссии (отсутствие симптомов болезни, минимальная терапия, успешная учеба, возможность работать, иметь семью и детей). Целесообразно проведение специальных семинаров и лекций, посвященных этой теме, в рамках последипломного образования врачей ревматологов.

2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение КЖСЗ за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.

Данный принцип подчеркивает, что лечение СКВ имеет не одну цель, а скорее диапазон целей, которые следует принимать во внимание. Рабочая группа обсудила вопрос о том, можно ли создать «иерархию целей». Несмотря

на то что некоторые элементы являются само собой разумеющимися (к примеру, выживаемость имеет приоритет над снижением дозы ГК), рабочая группа не смогла вывести окончательные рекомендации в отношении иерархии целей лечения.

Комментарий. Можно полностью согласиться с авторами рекомендаций относительно необходимости учитывать диапазон целей. Зачастую у пациента имеется несколько проблем, и решение каждой из них может являться самостоятельной целью или компонентом более общей задачи. Например, поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, скорее всего, обусловлено активностью СКВ, на снижение которой и должны быть направлены усилия ревматолога. В то же время другими целями могут быть подбор адекватной дозы ГК, достижение минимальной токсичности лекарственного препарата, профилактика и лечение сопутствующей инфекции, вынашивание беременности, возможность продолжения учебы, работы и т. д. Можно согласиться также, что выживаемость может иметь приоритет над рядом других целей.

3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут обуславливать необходимость мультидисциплинарного подхода.

Рабочая группа экспертов подчеркивает, что многообразие клинических проявлений СКВ требует не только осведомленности ревматолога об этих проявлениях, но и привлечения в ряде случаев врачей других специальностей.

Комментарий. Ревматолог, имеющий достаточно большой опыт ведения больных СКВ, безусловно обладает соответствующими знаниями, позволяющими своевременно диагностировать, назначать терапию и проводить мониторинг разнообразных поражений органов и систем у больных СКВ [6]. Однако и в нашей стране, и за рубежом экспертов в области диагностики и лечения этого заболевания явно недостаточно; более того, в ряде случаев даже опытному ревматологу нужна помощь других специалистов: кардиолога, нефролога, невролога, психиатра, гематолога, дерматолога и др. Особое значение приобретает совместное ведение беременной пациентки с СКВ ревматологом и акушером-гинекологом.

4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии.

В случае с некоторыми другими хроническими заболеваниями существует традиция проводить лечение только тогда, когда оно необходимо, т. е. в период криза или если пациент нуждается в неотложной медицинской помощи. Эксперты признают этот подход для СКВ неприемлемым (как, к примеру, при сахарном диабете). СКВ может вызывать серьезные нарушения на уровне различных органов, которые пациент может не замечать до момента развития значительного повреждения (почечная недостаточность) или жизнеугрожающей цитопении. Аналогичным образом, подобный риск может быть обусловлен терапией СКВ (иммуносупрессантами). Так, если препараты принимаются дольше, чем это действительно необходимо, или в слишком высоких дозах (например, ГК в неадекватно высоких дозах), это вызывает серьезные долгосрочные последствия. По всем указанным выше причинам пациенты с СКВ

должны подвергаться регулярному мониторингу и, в частности, получаемая ими терапия должна пересматриваться и корректироваться с установленными временными интервалами. Лечение должно подбираться индивидуально для каждого пациента.

Комментарий. Можно полностью согласиться с мнением экспертной группы о необходимости мониторинга и коррекции терапии у больных СКВ. Очень важно убедить пациента в необходимости регулярного мониторинга, который является обязательным условием достижения ремиссии и сохранения высокого КЖ. Пациент с СКВ должен быть хорошо информирован о провоцирующих факторах и симптомах обострения, побочном действии лекарств и признаках развития повреждений органов. Регулярный мониторинг позволяет вовремя проводить коррекцию терапии и способствует замедлению прогрессирования необратимых органических повреждений. При активной СКВ оптимальным считается ежемесячное наблюдение пациента с контролем общеклинических, биохимических и иммунологических показателей крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, С-реактивный белок, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, С3- и С4-компоненты комплемента; при поражении почек — контроль уровня общего белка, креатинина, клубочковой фильтрации) и мочи. Врач должен уметь во время каждого визита оценить активность СКВ при помощи любого валидированного индекса (SLEDAI, BILAG, SLAM и т. д.). При снижении активности заболевания мониторинг должен осуществляться каждые 3 мес, при достижении ремиссии — каждые 6 мес. Лечение должно быть подобрано индивидуально для каждого пациента с учетом клинических проявлений, активности заболевания и скорости нарастания необратимых органических повреждений (степень которых оценивается каждые 6 мес по индексу повреждения SLICC) [6, 7].

II. Основные рекомендации

1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии заболевания или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов активности СКВ и/или органоспецифических маркеров.

Согласно данным эпидемиологических исследований с долгосрочным периодом наблюдения (>5 лет), было установлено, что активность СКВ, оцениваемая в отдельных временных точках или на протяжении длительного периода, прямо пропорциональна частоте неблагоприятных для пациента исходов, к которым относятся прогрессирование необратимого поражения органов-мишеней и смерть пациента. Эта взаимосвязь была характерна и для утвержденных индексов, используемых для общей оценки активности СКВ. К ним относятся индексы SELENA-SLEDAI [среднее значение >3,5 во время предыдущих визитов свидетельствует о том, что отношение шансов (ОШ) прогрессирования равно 1,7], SLEDAI-2K (ОШ смерти на 1 единицу, с поправкой на среднее значение, составляет 1,15), SLAM-R (ОШ поражения органов-мишеней на 1 единицу составляет 1,15) и BILAG (ОШ смерти на 1 единицу — 1,15; ОШ впервые возникшего поражения органа-мишени на 1 единицу — 1,08). Кроме того, существуют органоспецифические маркеры умеренной или тяжелой ак-

тивности СКВ, относящиеся к гематологическому, нейropsychическому и почечному доменам, они также связаны с прогрессированием поражения органов-мишеней и/или летальностью. Наиболее существенные доказательства получены для люпус-нефрита: достижение полного ответа на лечение со стороны почек (ремиссия), который обычно определяется как стабилизация/улучшение функции почек, сопровождающееся протеинурией слабой степени ($<0,5-1$ г/сут) $\pm$ наличие неактивного осадка мочи, — после иммуносупрессивной терапии ассоциировалось со значительным снижением риска прогрессирования до терминальной стадии болезни почек (ESRD). Рабочая группа рассмотрела вопрос о том, является ли определение «ремиссии» СКВ общим или органоспецифическим. Было признано, что отсутствует общепринятое определение данного состояния и что эксперты расходятся во мнениях относительно того, должно ли наиболее приемлемое определение понятия «ремиссия» отражать только клинические аспекты, только клинические и серологические аспекты или же клинические и серологические аспекты с определенными ограничениями в отношении препаратов, разрешенных для пациента, находящегося в стадии ремиссии. В рамках более ранней инициативы Европейской антиревматической лиги (EULAR) попытки полностью решить данную проблему оказались безуспешными. Было установлено, что формулирование четкого определения понятия «ремиссия» выходит за рамки текущего проекта по T2T/СКВ, однако рабочая группа по T2T/СКВ планирует дальнейшую работу в данной области. Также было признано, что концепция «органоспецифических исходов» может быть применима для некоторых, но не для всех проявлений СКВ. Согласно настоящим рекомендациям, у каждого пациента с СКВ должен регулярно проводиться мониторинг как минимум одного утвержденного показателя активности заболевания наряду с органоспецифическими маркерами.

Комментарий. Определение ремиссии при СКВ до сих пор отсутствует. В когортных исследованиях частота выявления пациентов с отсутствием клинических симптомов, нормальными иммунологическими показателями и не нуждающихся в патогенетической терапии на протяжении 5 лет не превышает 1–1,5%. Обсуждаются понятия ремиссии «клинической», «клинико-серологической», «медикаментозной» (отсутствие симптомов и иммунологических маркеров на фоне терапии). Можно ли говорить об «излечении» СКВ, когда в ряде случаев в течение 10–20 лет пациент не получает никакой терапии и полностью отсутствуют симптомы и маркеры болезни?

2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистичной целью лечения СКВ.

У пациентов с СКВ имеется тенденция к высокой variability течения заболевания, при этом периоды отсутствия симптомов чередуются с обострениями. В недавних исследованиях по лечению СКВ и его зависимости от используемого показателя активности у 64–74% пациентов могли наблюдаться обострения заболевания различной степени тяжести после изначального достижения низкой активности. Тяжелые обострения СКВ, которые в типичных случаях предусматривают обязательное применение средних или высоких доз ГК и/или начало

либо усиление иммуносупрессивной терапии, возникали у 17–38% пациентов. Аналогичным образом, в ходе исследований по люпус-нефриту было установлено, что обострение почечных проявлений возникало у 38–65% пациентов, а тяжелое ухудшение состояния почек — у 8–26% пациентов, изначально отвечавших на иммуносупрессивную терапию. Таким образом, несмотря на разнородность используемых определений и длительности периодов наблюдения, данные, полученные в неэкспериментальных и контролируемых исследованиях, свидетельствуют о том, что у 10–40% пациентов с СКВ может быть достигнуто состояние длительного (>1 года) отсутствия обострений и/или ремиссия заболевания. В большом количестве исследований было установлено, что обострения СКВ (особенно тяжелые) могут оказывать неблагоприятное влияние на долгосрочные исходы для пациентов. Это свидетельствует о том, что предупреждение обострений может быть важной целью лечения СКВ. Существуют достаточные доказательства того факта, что обострения волчаночного нефрита, наблюдаемые после первичного ответа на иммуносупрессивную терапию, особенно тяжелые, характеризуются значительным снижением скорости клубочковой фильтрации, реактивацией осадка мочи и повышением выраженности протеинурии, сопровождаются повышением риска (ОШ 13,9) развития необратимого повреждения почек или смерти. Аналогичная зависимость наблюдалась для нейropsychических и общих проявлений обострения СКВ. Таким образом, не только эксперты, но и данные литературы подтверждают, что **предупреждение обострений должно рассматриваться как цель лечения, и эта цель является реалистичной**. Конечно, ее «реалистичность» не означает, что она может быть достигнута у каждого пациента, однако предполагается, что существуют методы лечения, которые могут предупреждать развитие как минимум части обострений, что в приемлемой степени соотносится с рисками развития нежелательных реакций (НР).

Комментарий. Мы полностью разделяем утверждение экспертов, что обострения СКВ, особенно тяжелые, резко увеличивают риск развития неблагоприятного исхода. На наш взгляд, «реалистичность» предупреждения обострений основана на: а) тщательном мониторинге пациентов, входящих в группу риска развития обострения (например, с волчаночным нефритом); б) максимально быстром и эффективном подавлении активности в период обострения; в) более широком назначении ГИБП как в фазе индукции (ритуксимаб), так и в фазе достижения и поддержания низкой активности/ремиссии (белимумаб).

3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности.

Если у пациентов нет клинических симптомов СКВ, но имеются признаки серологической активности (повышение титра антител к ДНК, снижение уровня комплемента), это свидетельствует о повышении риска обострения, в том числе тяжелого, с поражением почек или других жизненно важных органов. В подобных случаях рекомендуется тщательный мониторинг. Тем не менее прогностическая ценность данных тестов является средней, поэтому у конкретного пациента может существ-

вывать значимое несоответствие между серологическими показателями и клиническим исходом. В связи с этим рабочая группа сделала следующее заключение: у пациентов со стабильной или персистирующей серологической активностью на фоне клинически бессимптомного течения усиление терапии только на основании серологических данных проводить не следует. Это также подтверждается результатами крупного когортного исследования. В нем наблюдались пациенты, у которых на фоне клинически бессимптомного течения СКВ отмечалась длительная (от 2 до 10 лет) серологическая активность. Было установлено, что поражение органов-мишеней у них было менее выраженным, чем у других пациентов с СКВ.

Комментарий. По данным анализа российской когорты больных СКВ РЕНЕССАНС, частота необратимых повреждений внутренних органов, в частности развитие катаракты, достигает 34%, что ассоциируется с длительным и зачастую мало обоснованным назначением высоких и средних доз ГК. По нашему мнению, можно согласиться с рекомендациями группы экспертов о нецелесообразности усиления терапии у больных СКВ при наличии только высоких показателей иммунологической активности из-за высокого риска развития НР (инфекции, асептический некроз, катаракта, атеросклероз и др.).

4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органических повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти.

В нескольких когортных исследованиях, проведенных на большом количестве пациентов, было установлено, что прогрессирование необратимых поражений органов-мишеней при СКВ является серьезным прогностическим фактором последующего распространения поражений в тех же или других органах-мишенях (ОШ 1,30 на 1 единицу индекса повреждения SDI), а также повышения летальности (ОШ 1,40 на 1 единицу SDI). Эта взаимосвязь наблюдалась как для общего индекса SDI, так и для отдельных его доменов, особенно почечных и нейropsychических проявлений. Кроме того, указанные эффекты не зависели от того, началось прогрессирование на раннем (в течение первых 1–3 лет) или на позднем этапе заболевания, или от того, было поражение напрямую обусловлено основным заболеванием либо было признано последствием долгосрочной терапии или сопутствующего заболевания. Таким образом, профилактика развития поражений органов-мишеней включает в себя контроль активности заболевания, предупреждение обострений и избегание токсических эффектов лекарственных препаратов. Надежным критерием оценки поражения органов-мишеней является SDI.

Комментарий. Своевременное выявление обратимого органического повреждения, мониторинг динамики органических повреждений, а также их профилактика у больных СКВ должны стать одной из приоритетных целей ревматолога. В настоящее время единственным надежным инструментом оценки необратимых органических повреждений является индекс SDI, подсчет и оценка которого должны осуществляться ревматологом при каждом визите пациента.

5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органических повреждений,

лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как утомляемость, боль и депрессия.

Снижение КЖСЗ у пациентов с СКВ является результатом самого заболевания, но часто оно также обусловлено одновременным существованием отягощающих факторов, особенно утомляемостью, болью и депрессией [8–14]. Оптимизация КЖСЗ должна рассматриваться независимо от принятого решения о лечении и ведении пациента. Иначе говоря, рекомендуется ориентироваться на упоминавшиеся выше цели (ремиссия, отсутствие обострений и т. д.), поскольку они в то же время предусматривают положительное влияние на ряд других факторов, которые могут потенциально снижать КЖСЗ. Рабочая группа обсудила вопрос о том, должно ли КЖСЗ являться дополнительной целью лечения, и приняла следующее решение: достижение всех ранее названных целей лечения способствует повышению КЖСЗ, поэтому данная цель уже учитывается. С точки зрения пациентов, конечной целью является «выжить и жить хорошо».

Комментарий. Задачи — «не дать умереть» для врача и «выжить» для пациента — на сегодняшний день в большинстве случаев успешно решаются. Современные методы диагностики и лечения обеспечивают значительную продолжительность жизни больных СКВ (10-летняя выживаемость — свыше 90%). При этом тщательный мониторинг активности, своевременное и адекватное ее подавление, профилактика обострений и использование современных высокоэффективных и малотоксичных ГИБП. Своевременное выявление и коррекция утомляемости, депрессии и боли не только улучшают КЖСЗ пациентов, но и могут способствовать снижению активности заболевания. Недавно проведенное Т.А. Лисицыной исследование [9] показало, что для большинства (78,8%) больных СКВ характерны психические расстройства преимущественно тревожно-депрессивного спектра с преобладанием хронических вариантов депрессии. В многофакторной модели установлена связь умеренного когнитивного расстройства при СКВ с длительностью расстройств тревожно-депрессивного спектра, наличием дистимии, высоким уровнем тревоги по шкале HADS (≥ 8 баллов), хроническим психосоциальным стрессовым фактором, возрастом пациента, высоким суммарным коронарным риском развития ишемической болезни сердца и наличием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Хронический психосоциальный стрессовый фактор играет значимую роль в провокации дебюта и обострения СКВ и расстройств тревожно-депрессивного спектра более чем у 60% пациентов. Высокая активность СКВ ассоциируется с выраженной депрессией и делирием. У больных СКВ депрессия усиливает восприятие боли (ОШ 5,02 и 1,86 соответственно), усугубляет усталость (ОШ 5,75 и 6,34 соответственно) и нарушения сна (ОШ 3,88), снижает КЖСЗ и приверженность лечению. При СКВ сильный хронический повседневный стресс и депрессия — факторы риска высокого индекса повреждения, а дистимия — фактор риска летального исхода за трехлетний период наблюдения (в многофакторной модели); длительность депрессии, когнитивные нарушения, тос-

клевая аффективность, высокий уровень хронического повседневного стресса, клинически значимая усталость и низкое КЖ являются независимыми факторами, негативно влияющими на выживаемость больных СКВ.

6. У пациентов с СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек.

Поздняя диагностика и позднее начало иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита ассоциированы с повышением риска рецидива (ОШ 1,03 при отсрочке установления диагноза на 1 мес) и развития терминальной почечной недостаточности (ОШ 4,2 при отсрочке установления диагноза >6 мес). Установлено, что комбинация ГК с иммуносупрессантами более эффективна при люпус-нефрите, чем монотерапия ГК.

7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение на протяжении как минимум 3 лет.

На основании результатов контролируемых исследований и длительного наблюдения следует рекомендовать проведение поддерживающей терапии при люпус-нефрите в течение как минимум 3 лет. Это также подтверждается результатами неэкспериментальных исследований, свидетельствующими о том, что раннее (до 18–24 мес после достижения ответа на лечение) снижение дозы или прекращение иммуносупрессивной терапии сопровождается повышением риска обострения люпус-нефрита (ОШ 2,6).

Комментарий. Для раннего выявления поражения почек при СКВ необходим мониторинг функции почек и может быть установлен диагноз волчаночного нефрита при наличии следующих критериев Американской коллегии ревматологов (ACR):

- персистирующей протеинурии > 0,5 г/сут;
- и/или 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей;
- дополнительно — данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного нефрита.

Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний, должна проводиться у всех пациентов с СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN/RPS.

Эффективность длительной терапии иммунодепрессантами при развитии люпус-нефрита не вызывает сомнений. В реальной клинической практике такая стратегия может быть более доступна, чем, например, ГИБП. При достижении у больных с волчаночным нефритом хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение мофетила микофенолата в дозе 2 г/сут или азатиоприна 2 мг/кг в день. Однако, проводя длительную терапию иммунодепрессантами, необходимо тщательно мониторировать возможное развитие НР (инфекции, цитопении, терагенный эффект и др.) [15–18].

8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГК, необходимой для контроля заболевания; при наличии возможности ГК должны быть полностью отменены.

Результаты большей части когортных исследований по СКВ свидетельствуют о наличии значительной дозоза-

висимой взаимосвязи между длительностью лечения ГК и степенью прогрессирования поражений органов-мишеней (ОШ 1,05 на 1 мг и ОШ 1,50 для средней суточной дозы преднизолона >6–12 мг). Наиболее часто отмечаются нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, периферических сосудов, глаз и метаболизма. Данные эффекты, по-видимому, не зависят от пути введения ГК или его формулы.

Комментарий. Традиции лечения больных СКВ в Российской Федерации базируются на практически пожизненном применении различных доз ГК. Возможно, эта традиция будет изменена после внедрения в практику высокоэффективных и малотоксичных ГИБП (таких как ритуксимаб и белимумаб). Мы придерживаемся мнения, что доза ГК должна быть адекватной для полноценного подавления активности, но не избыточной. Отмена ГК возможна пока только у единичных пациентов, достигших «полной клинико-серологической ремиссии», при этом желательно оставлять пациентов на небольших дозах аминохинолиновых препаратов, таких как гидроксихлорохин 200–400 мг/сут. На наш взгляд, парентеральное введение сверхвысоких доз ГК (пульс-терапия) менее токсично, чем длительное применение высоких доз внутрь, препаратом выбора мы считаем 6-метилпреднизолон в связи с его меньшей минералокортикоидной активностью по сравнению с преднизолоном.

9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС; терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС.

АФС присутствует приблизительно у 16% пациентов с СКВ, он способствует усилению прогрессирования поражений органов-мишеней и имеет значимые последствия медицинского характера для пациента. Рабочая группа считает, что распространенное мнение о том, что АФС, возникший в рамках СКВ, должен лечиться иначе, является ошибочным. Доказательства отсутствуют, и этот факт сам по себе побудил членов рабочей группы включить в окончательную версию настоящих рекомендаций «отрицание» данного утверждения. Таким образом, согласно рекомендациям, профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС, у пациентов с СКВ должны быть аналогичны принятым у пациентов с первичным АФС [19].

10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению возможности назначения противомаларийных препаратов.

Данные, полученные в основном в нерандомизированных исследованиях, свидетельствуют о благоприятном влиянии противомаларийных препаратов на различные исходы СКВ, такие как снижение частоты обострений (для серьезных обострений ОШ 0,43), уменьшение выраженности кожных проявлений, предупреждение прогрессирования поражений органов-мишеней (ОШ 0,55) и потенциальное снижение риска летального исхода [20].

11. Для контроля за сопутствующими заболеваниями у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии.

Данный пункт рекомендаций касается применения таких лекарственных препаратов, как антигипертензив-

ные, липидснижающие, гипогликемические, антитромбоцитарные/антикоагулянтные, вакцины и антиостеопоротические препараты. Целесообразность их назначения подтверждается серьезными доказательствами, полученными в соответствующих клинических условиях. У пациентов с СКВ вышеупомянутые методы лечения характеризуются видимой безопасностью и эффективностью, несмотря на отсутствие доказательств их роли в достижении ключевых целей лечения СКВ [21].

Заключение

Разработка рекомендаций по лечению СКВ до достижения цели — важный этап в развитии учения о СКВ; их внедрение в клиническую практику может улучшить результаты терапии этого заболевания и его прогноз. Эксперты сформулировали основные задачи, которые предстоит решить в процессе дальнейших исследований и которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в процессе их обсуждения. К основным нерешенным проблемам относятся следующие.

Пункт 1 рекомендаций:

- разработка определения(-ий) ремиссии при СКВ;
- изучение зависимости между специфической активностью заболевания и отдаленными исходами;
- формулирование определения «минимально допустимой активности заболевания»;
- изучение отдаленных исходов целевого лечения при СКВ без поражения почек;
- проспективное рандомизированное исследование по сравнительной оценке стандартной терапии СКВ и лечения до достижения цели.

Пункт 2 рекомендаций:

- разработка и/или уточнение определений обострения и методов его оценки;
- проспективные исследования по активной терапии и отмене терапии с целью оценки возможности предупреждения обострений.

Пункт 4 рекомендаций:

- метаанализ многочисленных неэкспериментальных исследований по изучению связи между поражением органов-мишеней и летальностью;
- исследование, специфически направленное на получение данных о том, что профилактика развития поражений органов-мишеней приводит к КЖСЗ.

Пункт 5 рекомендаций:

- определение набора ключевых исходов СКВ, регистрируемых пациентами;
- исследования по изучению невоспалительных факторов, влияющих на КЖСЗ пациентов с СКВ;
- исследования по медицинским мероприятиям, действующим на подобные факторы.

Пункт 7 рекомендаций:

- проспективные исследования по изучению ранней интенсивной терапии и применению принципа индукционной/поддерживающей терапии при СКВ без поражения почек;
- исследования, основанные на существующих базах данных клинических исследований, проводимые с целью получения ответа на вопрос, действительно ли применение общего правила поддерживающей терапии приводит к улучшению результатов, даже у пациентов, достигших полной ремиссии после индукционной терапии.

Пункт 8 рекомендаций:

- исследования, проводимые с целью оценки возможности идентификации «безопасного» низкого уровня ГК при их долгосрочном применении;
- исследования по отмене ГК.

Пункт 9 рекомендаций:

- исследования по иммуносупрессивной/иммунотенезирующей терапии СКВ с АФС;
- исследования по оценке целесообразности прекращения приема антикоагулянтов после иммуномодулирующей терапии с целью подавления продукции антифосфолипидных антител.

Пункт 10 рекомендаций:

- исследования по оценке необходимости/отсутствия необходимости назначения гидроксихлорохина каждому пациенту с СКВ. Как долго проводить терапию? В какой дозировке? Нужен ли мониторинг сывороточной концентрации препарата?

Пункт 11 рекомендаций:

- больше исследований по применению дополнительных медицинских мероприятий при СКВ.

На большинство из вышеперечисленных вопросов мы должны получить ответ в результате анализа данных регистра РЕНЕССАНС (RENAISSANCE). Это проект, стартовавший в 2010 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России, цель которого — изучить течение, исходы, эффективность терапии, клинические, иммунологические, морфологические, демографические и социальные особенности когорты больных СКВ в Российской Федерации, Киргизии и Казахстане при использовании современных индексов активности, повреждения и КЖ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-

практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>

3. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
4. Эрдес Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):251–3. [Erdes ShF. «Treat-to-target» (T2T) strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):251–3 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-251-253>
5. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
6. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных СКВ в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;(1):4–12. [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations for the management of patients systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European Antirheumatic League Against Rheumatism – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;(1):4–12 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>
7. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):186–201 [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186–201 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-648>
8. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324–32 [Aseeva E.A, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324–32 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1508>
9. Лисицына ТА. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014 [Lisitsyna TA. Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh revmatoidnym artritom i sistemoi krasnoi volchankoi. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk. Moscow; 2014 (In Russ.)].
10. Вельтищев ДЮ, Лисицына ТА, Серавина ОФ и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при системной красной волчанке: особенности диагностики и терапии антидепрессантами. Фарматека. 2006;(s2-06):20–5 [Vel'tishchev DYU, Lisitsyna TA, Seravina OF, et al. Disorders of anxiety-depressive spectrum in systemic lupus erythematosus: diagnostic features and treatment with antidepressants. *Farmateka*. 2006;(s2-06):20–5 (In Russ.)].
11. Лисицына ТА, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ и др. Системная красная волчанка и депрессия: патогенетические взаимосвязи. Терапевтический архив. 2006;78(12): 82–5 [Lisitsyna TA, Kovalevskaya OB, Seravina OF, et al. Systemic lupus erythematosus and depression: pathogenetic relationship. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(12): 82–5 (In Russ.)].
12. Вельтищев ДЮ, Лисицына ТА, Серавина ОФ и др. Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов с системной красной волчанкой. В кн.: Национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы. Москва; 2007. С. 498 [Vel'tishchev DYU, Lisitsyna TA, Seravina OF, et al. Depressivnye i trevozhnye rasstroistva u patsientov s sistemoi krasnoi volchankoi. In: *Natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo»: Tezisy*. [National Congress «Medicine and people»: Abstracts]. Moscow; 2007. P. 498 (In Russ.)].
13. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):21–6 [Lisitsyna TA, Veltishev DY, Seravina OF, et al. Variants of psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):21–6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-531>
14. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. 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: association with disease activity and concomitant chronic disorders. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):10–5 (In Russ.)].
15. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. Научно-практическая ревматология. 2010;(4):14–26 [Torgashina AV, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4):14–26 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1161>
16. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2013. Доступно по ссылке: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> [Federal guidelines for the rheumatology. Moscow: Russian Association of Rheumatology; 2013. Available from: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (In Russ.)].
17. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Длительное наблюдение больных с рефрактерной системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. Терапевтический архив. 2014;(5):40–9. [Tsanyan ME, Solov'ev SK, Torgashina AV, et al. Long-term observation of patients with refractory systemic lupus erythematosus patients receiving rituximab. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;(5):40–9 (In Russ.)].
18. Раденска-Лоповок СГ. Люпус-нефрит. Что нового в морфологической диагностике? Научно-практическая ревматология. 2008;(4):27–30 [Radenska-Lopovok SG. Lupus nephritis: What new is in morphological diagnosis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):27–30 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-532>
19. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):11–4 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: State-of-the-art and future tasks. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):11–4 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1194>
20. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Аминохинолиновые производные при системной красной волчанке: новые перспективы. Русский медицинский журнал. 2012;20(7):360–6 [Klyukvina N.G., Nasonov E.L. Aminohinolin derivatives in systemic lupus erythematosus: a new perspective. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(7):360–6].
21. Соловьев СК, Асеева ЕА. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии. Пособие для врачей. Под ред. Е.Л. Насонова. Киев: Морион; 2013. 47 с. [Solov'ev SK, Aseeva EA. *Sistemnaya krasnaya volchanka. Sovremennyye kriterii diagnoza, monitoring aktivnosti i rekomendatsii po terapii. Posobie dlya vrachei* [Systemic lupus erythematosus. Modern diagnostic criteria, monitoring activity and recommendations for therapy. A guide for physicians]. Nasonov EL, editor. Kiev: Morion; 2013. 47 p.]

Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ

Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В.

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

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

Контакты:
Юлия Алексеевна Ермакова;
ermakova-mail@mail.ru

Contact:
Yulia Ermakova;
ermakova-mail@mail.ru

Поступила 16.05.14

Цель — оценить динамику активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений, их взаимосвязь между собой у больных ранним ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов с ранним РА, вошедших в программу РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) в период с 2003 по 2007 г. Длительность заболевания на момент включения составляла <2 лет. Диагноз РА был установлен на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Ревматоидный фактор был обнаружен у 67,5% больных, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — у 57%. Женщин было 86,5%, медиана возраста составила 49 [40; 58] лет. Пациенты получали традиционные базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты (24%). Мониторинг проводился по принципу тщательного контроля. Оценка основных клинических и лабораторных параметров, индексов DAS28, HAQ, определение функционального класса, рентгенография кистей, стоп проводилась ежегодно.

Результаты. На протяжении 5 лет наблюдалась стабилизация уровня активности РА и функционального статуса. Медиана индекса DAS28 на момент включения составила 5,1 [4,49; 5,85], через 1, 2, 3, 4 и 5 лет — 3,05 [2,25; 4,43], 3,04 [2,07; 4,23], 2,55 [1,86; 3,74], 2,48 [1,78; 3,77], 3,12 [1,86; 4,32] соответственно. Медиана индекса HAQ — 1,125 [0,625; 1,75], 0,5 [0,125; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,75 [0,125; 1,125] соответственно. За весь период наблюдения отмечалась стойкая положительная корреляция между индексами DAS28 и HAQ (коэффициент корреляции 0,61–0,77). Несмотря на снижение DAS28 и HAQ, эрозивно-деструктивный процесс продолжал распространяться. На момент включения 16% пациентов имели эрозии в суставах, после 1, 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения — 27,5; 38,5; 49,5; 58 и 73% соответственно.

Выводы. Выявленная положительная корреляционная взаимосвязь между индексами DAS28 и HAQ свидетельствует о том, что снижение активности РА оказывает благоприятное воздействие на функциональный статус пациентов. Однако даже на фоне стабильного течения РА продолжают развиваться необратимые структурные изменения суставов, что может способствовать увеличению индекса HAQ, которое отмечалось после 5 лет наблюдения.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; исходы.

Для ссылки: Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы «РАДИКАЛ». Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):17–23.

TRENDS IN DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL STATUS, AND RADIOGRAPHIC CHANGES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A 5-YEAR FOLLOW-UP WITHIN THE RUSSIAN RADIKAL PROGRAM
Ermakova Yu.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V.

Objective: to assess trends in disease activity, functional status, and radiographic changes, and their relationships in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 200 patients with early RA included in the RADIKAL (Early arthritis: diagnosis, outcomes, criteria, active treatment) program in the period 2003 to 2007. The duration of the disease at inclusion was <2 years. RA diagnosis fulfilled the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. Rheumatoid factor was found in 67.5% of the patients and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were detected in 57%. 86.5% of patients were female; median age was 49 [40; 58] years. The patients received traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents (24%). Monitoring was made according to the tight control principle. Determination of main clinical and laboratory parameters, DAS28, HAQ disability index (DI) and functional class, as well as hands and feet X-ray were done every year.

Results. There was stabilization of RA activity and functional status over 5 years. Median DAS28 at inclusion was 5.1 [4.49; 5.85], that after 1, 2, 3, 4, and 5 years was 3.05 [2.25; 4.43], 3.04 [2.07; 4.23], 2.55 [1.86; 3.74], 2.48 [1.78; 3.77], and 3.12 [1.86; 4.32], respectively. Median HAQ DI was 1.125 [0.625; 1.75], 0.5 [0.125; 1.0], 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], and 0.75 [0.125; 1.125], respectively. During the entire follow-up period, there was a stable positive correlation between DAS28 and HAQ DI ($r = 0.61–0.77$). Despite reductions in DAS28 and HAQ DI, destruction progressed. Joint erosions were seen in 16% of the patients at inclusion; and in 27.5, 38.5, 49.5, 58, and 73% at 1-, 2-, 3-, 4-, and 5-year of follow-up, respectively.

Conclusion. The found positive correlation between DAS28 and HAQ DI suggests that lower RA activity has a favorable impact on the functional status of patients. However, irreversible structural joint changes continue to develop in the presence of persistent RA course, which can cause a higher HAQ score that may be noted after 5 years of follow-up.

Keywords: early rheumatoid arthritis; outcomes.

For reference: Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: Results of a 5-year follow-up within the Russian RADIKAL program. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):17–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-17-23>

Главной целью лечения ревматоидного артрита (РА) является достижение максимально низкой активности или ремиссии заболевания [1]. Современная фармакотерапия РА основывается на целенаправленном подавлении иммунновоспалительного процесса, который определяет темп разрушения суставов, развитие угрожающих жизни системных осложнений и формирование тяжелых изменений опорно-двигательного аппарата.

Адекватное, индивидуализированное лечение РА невозможно без правильного представления о взаимосвязи основных клинических, функциональных и рентгенологических показателей при этом заболевании. Однако такая информация может быть получена лишь в результате длительного наблюдения за течением РА, которое дает возможность в той или иной мере прогнозировать исход и ответ на терапию и позволяет выбирать оптимальную тактику ведения пациентов.

По мнению ведущих экспертов, имеется несомненная взаимосвязь между активностью РА и темпами его прогрессирования [2–8]. При этом корреляция между показателями активности и развитием функциональных нарушений наиболее выражена в первые годы течения болезни. Именно в этот период, при сохранении активности заболевания, есть риск развития серьезного структурного повреждения суставов, которое носит необратимый характер и в дальнейшем приводит к нарушениям биомеханики и значительному снижению качества жизни даже при уменьшении активности. Поэтому столь важно подавить активность РА наиболее полно и как можно скорее, в идеале — в первые месяцы после появления начальных симптомов.

В настоящее время повсеместно признается, что улучшение прогноза РА возможно лишь при условии тщательного контроля за развитием заболевания [9–12]. Такой подход позволяет быстро реагировать на возможную недостаточную эффективность, развитие неблагоприятных реакций или осложнений болезни [13].

S. Naig и соавт. [3] предприняли попытку определить влияние активности болезни на развитие функциональных нарушений. Авторы считают, что такое влияние может быть прямым или косвенным. Прямое связано с клиническими проявлениями воспаления, косвенное обусловлено деструктивными изменениями суставов, которые развиваются при сохранении воспалительной активности. По мере увеличения длительности заболевания значение прямого влияния уменьшается, косвенного — возрастает.

При оценке функциональной недостаточности необходимо учитывать, что сегмент, связанный с активным воспалением, действующим в настоящий момент, является полностью обратимым, тогда как сформировавшиеся структурные нарушения приводят к необратимой функциональной недостаточности [4].

Таким образом, подтверждение корреляции между активностью и скоростью прогрессирования РА имеет принципиальное значение для понимания формирования исходов данного заболевания. При этом прогрессирование структурных нарушений может быть связано не с активностью на какой-то определенный момент времени, а с особенностями течения болезни на протяжении достаточно длительного периода.

Особую значимость это приобретает при раннем РА, когда возможность влияния на течение заболевания наиболее велика [2, 14–18].

В России проблема раннего РА в последние годы интенсивно изучается. Тем не менее относительно немного отечественных работ посвящено изучению влияния активности РА на прогрессирование заболевания. Многолетние исследования, включающие значительные группы больных ранним РА, в России отсутствуют, поэтому данная тема представляется интересной и актуальной.

Целью нашего исследования явилась оценка взаимосвязи между показателями активности болезни, функциональным статусом и динамикой рентгенологических изменений у больных ранним РА в крупной российской когорте на базе многолетней программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение).

Материал и методы

В данное наблюдательное исследование, проводившееся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, вошли 200 больных, включенных в программу РАДИКАЛ в период с 2003 по 2007 г. Анализировались пациенты, которым при первом обследовании в клинике был установлен диагноз РА и которые в дальнейшем наблюдались на протяжении ≥ 5 лет. Длительность заболевания на момент включения составляла ≤ 2 лет. Первоначально было включено 448 больных, из них в процессе наблюдения по различным причинам (несоответствие критериям включения в настоящее исследование, убытие из региона, нерегулярные визиты к ревматологу, отказ продолжить участие в программе и т. д.) выбыли 248 пациентов, в результате для статистического анализа доступны данные о 200 больных. Подробная характеристика когорты представлена в табл. 1.

В исследуемой группе преобладали позитивные по РФ и АЦЦП пациенты среднего возраста, преимущественно женщины. На момент включения 126 (63%) пациентов имели умеренную активность заболевания, 66 (33%) — высокую, 8 (4%) — низкую. Большинство пациентов соответствовали II ФК. Из 200 человек 32 (16%) на момент включения уже имели эрозии в суставах по данным рентгенографии.

На протяжении 5 лет ежегодно проводилась оценка активности заболевания (число болезненных и припухших суставов, общая оценка состояния здоровья больного по визуальной аналоговой шкале — ВАШ, СОЭ, индекс DAS28), функционального статуса (ФК, HAQ), степени рентгенологического прогрессирования (учитывались наличие эрозий, рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [19].

Назначение противоревматических препаратов и, при необходимости, их замена, осуществлялись согласно принципу тщательного контроля [9–12] и клиническим рекомендациям, с учетом переносимости и терапевтического ответа, каждые 3–6 мес. При необходимости коррекция терапии проводилась индивидуально на основании решения врачебного консилиума. Терапия начиналась с назначения МТ, доза которого по возможности повышалась до 25–30 мг/нед, с учетом переносимости. У ряда больных с противопоказаниями к назначению МТ первым препаратом был ЛЕФ или СУЛЬФ. При недостаточном ответе на синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) принималось решение о на-

значении комбинации сБПВП и ГИБП, как правило, ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α), при сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах. В более легких случаях назначалась монотерапия другим сБПВП, либо комбинированная терапия МТ+СУЛЬФ, либо «тройная терапия» МТ+СУЛЬФ+ГХ с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП. При недостаточном ответе на первый иФНО α , как правило, проводилось переключение на ГИБП с иным механизмом действия. В целом за весь период наблюдения все пациенты получали терапию сБПВП (см. табл. 1), 24% – ГИБП

Таблица 1 Характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, %:	
женщины	86,5
мужчины	13,5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [40; 58]
Длительность заболевания на момент включения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 10]
РФ-позитивные, %	67,5
АЦЦП-позитивные, %	57
DAS28, М $\pm$ σ	5,14 $\pm$ 1,13
HAQ, М $\pm$ σ	1,21 $\pm$ 0,71
ФК, п (%):	
I	57 (28,5)
II	139 (69,5)
III	4 (2)
IV	0
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), п (%)	32 (16)
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру), п (%):	
I	8 (4)
II	187 (93,5)
III	4 (2)
IV	1 (0,5)
Терапия, %:	
МТ	57
ЛЕФ	18,5
СУЛЬФ	21,2
ГХ	3,3
ГИБП	24
ГК	42

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ФК – функциональный класс, МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 2 Динамика активности РА за время наблюдения, п (%)

Срок наблюдения	Активность заболевания (DAS28-CO3)			
	0 (ремиссия)	I (низкая)	II (умеренная)	III (высокая)
Исходно	–	8 (4)	126 (63)	66 (33)
1 год	59 (29,5)	53 (26,5)	77 (38,5)	11 (5,5)
2 года	79 (39,5)	36 (18)	75 (37,5)	10 (5)
3 года	100 (50)	37 (18,5)	53 (26,5)	10 (5)
4 года	103 (51,5)	28 (14)	64 (32)	5 (2,5)
5 лет	76 (38)	29 (14,5)	76 (38)	19 (9,5)

(11,5% – инфликсимаб, 6,5% – адалимумаб, 5,5% – ритуксимаб, 0,5% – тоцилизумаб), 42% – ГК.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics 17.0. Оценка корреляционной взаимосвязи между индексами DAS28 и HAQ проводилась путем определения коэффициента Спирмена.

Результаты

На момент начала исследования у большинства (63%) пациентов регистрировалась умеренная активность заболевания. Высокая активность отмечалась в 33% случаев.

Отдельно следует отметить, что у АЦЦП-позитивных пациентов (n=109) к 3-му году наблюдения и в дальнейшем чаще отмечалась более высокая активность РА. Исходно доля больных с умеренной и высокой активностью у данных больных и у АЦЦП-негативных пациентов составила 97 и 95% соответственно (p>0,05). Спустя 1, 2, 3, 4 года и 5 лет – 49,5 и 39,5% (p>0,05), 45 и 40,5% (p>0,05), 38,5 и 23,5% (p<0,05), 42 и 27% (p<0,05), 52,5 и 42% (p>0,05) соответственно.

Среднее значение индекса DAS28 при включении в группу АЦЦП-позитивных пациентов составило 5,30 $\pm$ 1,09, в отличие от группы АЦЦП-негативных, где оно было равно 4,94 $\pm$ 1,18 (p<0,05). Спустя 1, 2, 3 и 4 года эти значения составили 3,65 $\pm$ 1,66 и 3,19 $\pm$ 1,28; 3,35 $\pm$ 1,13 и 2,99 $\pm$ 1,11; 3,15 $\pm$ 1,49 и 2,65 $\pm$ 1,12; 3,04 $\pm$ 1,31 и 2,58 $\pm$ 1,09 соответственно (p<0,05), через 5 лет – 3,57 $\pm$ 1,55 и 3,31 $\pm$ 2,41 (p>0,05).

Уже к концу 1-го года наблюдения удалось достичь существенного снижения активности РА, а более чем в половине случаев – низкой активности или ремиссии (табл. 2). Спустя 3 и 4 года количество таких пациентов составило 137 (68,5%) и 131 (65,5%) соответственно.

Однако к концу 5-летнего срока наблюдения частота обострений заболевания вновь возросла, о чем свидетельствует увеличение количества пациентов с умеренной и высокой активностью РА.

К концу 1-го года наблюдения было зафиксировано значительное уменьшение индекса DAS28 (p<0,05). На протяжении следующих 4 лет его значения оставались достаточно стабильными (табл. 3). Значения DAS28 за 5 лет снизились с 5,1 [4,49; 5,85] до 3,12 [1,86; 4,32] (p<0,05).

С течением времени отмечалось также уменьшение функциональных нарушений. Индекс HAQ на момент включения составил 1,125 [0,625; 1,75]. К концу 1-го года она снизилась до популяционного уровня. Это улучшение сохранялось до конца 4-го года.

К концу наблюдения отмечались некоторый рост активности и прогрессирование функциональных нарушений, что может быть отражением прогрессирования рентгенологической деструкции. Это согласуется с увеличением частоты обострений, на фоне чего значение Δ HAQ также снижается.

За период наблюдения выявлена положительная корреляция между индексами DAS28 и HAQ, максимально выраженная после 4 и 5 лет наблюдения, что может объективно отражать значительное влияние активности РА на функциональный статус.

Взаимосвязь активности с функциональным статусом также подтверждает тот факт, что у пациентов с функциональными нарушениями, соответствующими II ФК,

Таблица 3 Динамика индексов DAS28 и HAQ

Показатели	Срок наблюдения					
	0	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
DAS28,	5,1	3,05	3,04	2,55	2,48	3,12
Ме [25-й; 75-й перцентили]	[4,49; 5,85]	[2,25; 4,43]	[2,07; 4,23]	[1,86; 3,74]	[1,78; 3,77]	[1,86; 4,32]
HAQ,	1,125	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75
Ме [25-й; 75-й перцентили]	[0,625; 1,75]	[0,125; 1,0]	[0; 1,0]	[0; 1,0]	[0; 1,0]	[0,125; 1,125]
Коэффициент корреляции	0,61	0,57	0,75	0,75	0,79	0,77
Δ HAQ,	–	-0,500	-0,500	-0,500	-0,500	-0,375
Ме [25-й; 75-й перцентили]		[-0,875; 0,125]	[-1,000; -0,125]	[-1,000; -0,125]	[-1,000; -0,125]	[-1,000; -0,125]

на протяжении всего срока наблюдения регистрировалась более высокая активность заболевания, чем при I ФК (табл. 4). Ко 2-му году исследования и в течение дальнейшего наблюдения у пациентов с I ФК среднее значение индекса DAS28 было $<2,6$. Больных с IV ФК не было. В данный анализ не были включены пациенты с III ФК, поскольку их было слишком мало ($n=4$).

При наличии низкой активности или ремиссии у пациентов чаще регистрировались популяционные значения индекса HAQ, соответственно функциональный статус данных больных был существенно лучше (табл. 5).

Отдельно следует обратить внимание на группу пациентов (28%; $n=56$), у которых ремиссия/низкая активность была достигнута на протяжении 1-го года и стойко сохранялась до конца наблюдения. Из них 26 (13%) к концу 1-го года имели стойкую ремиссию, I ФК, значения индекса HAQ, соответствующие популяционным, и сохранили данный функциональный статус на протяжении следующих 4 лет, что может свидетельствовать о достаточно благоприятном прогнозе. Следует отметить, что эти больные находились на монотерапии сБПВП, преимущественно МТ ($n=15$), СУЛЬФ ($n=5$), ЛЕФ ($n=4$), ГХ ($n=1$). Один пациент в дебюте заболевания получал ГИБП (инфликсимаб).

За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая нарушений функционального статуса, соответствующего IV ФК (табл. 6).

Как видно из табл. 6, к 5-му году наблюдения отмечается уменьшение числа пациентов с I ФК и увеличение доли больных со II ФК.

Несмотря на умеренную выраженность клинических и функциональных нарушений с течением времени, эрозивный процесс в суставах продолжал распространяться (см. рисунок).

Вероятно, увеличение индекса HAQ к концу наблюдения может быть связано с формированием необратимых структурных изменений суставов.

Существенное рентгенологическое прогрессирование, сопровождающееся изменением стадии РА, отмечалось у 23,5% пациентов (табл. 7). За 5 лет доля пациентов с III рентгенологической стадией возросла на 19%; IV стадия регистрировалась в 5% случаев.

Обсуждение

Уже к концу 1-го года наблюдения нами было отмечено снижение уровня активности РА, сохранившееся на протяжении следующих 4 лет. Состояние больных в целом оставалось стабильным.

У 29,5% больных после 1-го года была достигнута ремиссия ($DAS28 < 2,6$). Наибольшую частоту ремиссий мы

наблюдали спустя 3 и 4 года – 50 и 51,5% соответственно. На этих этапах было также максимальным число больных с ремиссией и низкой активностью РА – соответственно 68,5 и 65,5%. После 5 лет их доля уменьшилась до 52,5%, а ремиссия отмечалась в 38% случаев. На этом фоне наблюдалось увеличение индекса DAS28 – с 2,48 [1,78; 3,77] до 3,12 [1,86; 4,32].

Полученные данные позволяют задуматься о возможных причинах, в результате которых в ряде случаев наступает обострение заболевания. К ним могут относиться: менее тщательный контроль ведения пациентов, полная отмена или неадекватное снижение доз лекарственных препаратов, меньшая заинтересованность в контакте с врачом со стороны пациентов в связи с улучшением состояния и др.

Таблица 4 Взаимосвязь между индексом DAS28 и ФК

Срок наблюдения	ФК	DAS28
Исходно	I ($n=57$)	4,71 $\pm$ 1,12
	II ($n=139$)	5,26 $\pm$ 1,03
1 год	I ($n=104$)	2,84 $\pm$ 1,45
	II ($n=95$)	4,06 $\pm$ 1,32
2 года	I ($n=110$)	2,54 $\pm$ 0,93
	II ($n=88$)	3,91 $\pm$ 1,34
3 года	I ($n=107$)	2,33 $\pm$ 0,89
	II ($n=90$)	3,52 $\pm$ 1,48
4 года	I ($n=98$)	2,14 $\pm$ 0,84
	II ($n=95$)	3,37 $\pm$ 1,19
5 лет	I ($n=71$)	2,52 $\pm$ 2,38
	II ($n=119$)	3,87 $\pm$ 1,43

Примечание. Здесь и в табл. 5: во всех случаях $p < 0,001$.

Таблица 5 Влияние активности РА на функциональный статус

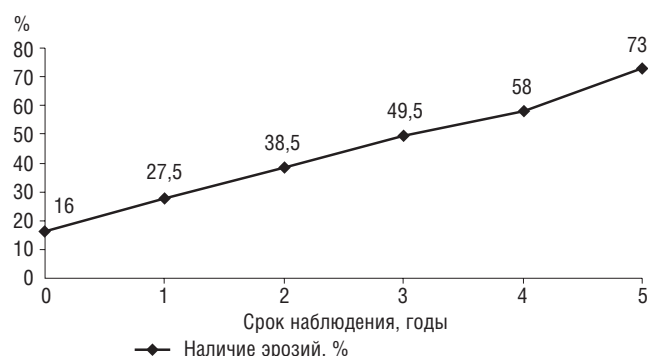
Срок наблюдения	Активность РА	HAQ $\leq 0,5$
Исходно	Низкая/ремиссия ($n=8$)	–
	Умеренная/высокая ($n=192$)	–
1 год	Низкая/ремиссия ($n=112$)	79%
	Умеренная/высокая ($n=88$)	29,5%
2 года	Низкая/ремиссия ($n=115$)	76,5%
	Умеренная/высокая ($n=85$)	21%
3 года	Низкая/ремиссия ($n=137$)	76%
	Умеренная/высокая ($n=63$)	14,5%
4 года	Низкая/ремиссия ($n=131$)	78,5%
	Умеренная/высокая ($n=69$)	14,5%
5 лет	Низкая/ремиссия ($n=105$)	76%
	Умеренная/высокая ($n=95$)	13%

Схожие данные в отношении стабилизации активности РА на протяжении первых 5 лет заболевания были получены при проведении крупного исследования ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study) [20]. 278 пациентов с длительностью РА <6 мес находились под наблюдением в течение 5 лет, с ежегодным контролем основных клинических и функциональных параметров. На момент включения среднее значение индекса DAS28 составило $3,9 \pm 1,4$, спустя 1, 2, 3 года и 5 лет — $2,6 \pm 1,5$; $2,4 \pm 1,6$; $2,5 \pm 1,6$; $2,6 \pm 1,6$ соответственно.

Позднее в рамках данного проекта была сформирована когорта из 704 пациентов, получающих сБПВП, с целью определения частоты развития ремиссии, в частности пролонгированной (>2 лет). После 3, 4 и 5 лет наблюдения было зарегистрировано 25; 26 и 22% случаев развития ремиссии соответственно. 11% пациентов начиная с 3-го года наблюдения находились в состоянии длительной непрерывной ремиссии. Среднее значение индекса HAQ у этих пациентов снизилось с 0,79 до 0,13 и было достоверно меньше, чем в группе, где после 5 лет наблюдения отсутствовала ремиссия и где среднее значение индекса HAQ увеличилось с 0,92 до 1,1 ($p < 0,001$).

Таблица 6 Динамика ФК, п (%)

Срок наблюдения	ФК			
	I	II	III	IV
Исходно	57 (28,5)	139 (69,5)	4 (2)	—
1 год	104 (52)	95 (47,5)	1 (0,5)	—
2 года	110 (55)	88 (44)	2 (1)	—
3 года	107 (53,5)	90 (45)	3 (1,5)	—
4 года	98 (49)	96 (48)	6 (3)	—
5 лет	71 (35,5)	121 (60,5)	8 (4)	—



Динамика эрозивного процесса

Таблица 7 Изменение числа больных с различными рентгенологическими стадиями РА, п (%)

Срок наблюдения	Стадия РА (по Штейнброкеру)			
	I	II	III	IV
Исходно	8 (4)	187 (93,5)	4 (2)	1 (0,5)
1 год	2 (1)	191 (95,5)	6 (3)	1 (0,5)
2 года	1 (0,5)	183 (91,5)	13 (6,5)	3 (1,5)
3 года	—	173 (86,5)	24 (12)	3 (1,5)
4 года	—	166 (83)	29 (14,5)	5 (2,5)
5 лет	—	148 (74)	42 (21)	10 (5)

Авторы отмечают, что пациенты с длительной непрерывной ремиссией имели меньшее количество структурных повреждений и лучшие функциональные исходы [21].

В нашем исследовании пациенты с ремиссией и низкой активностью также имели более благоприятный функциональный статус на протяжении всего срока наблюдения. Так, в данной группе с большей частотой регистрировались популяционные значения индекса HAQ ($\leq 0,5$), в то время как в группе с наличием активности большинство пациентов имели более выраженные нарушения функционального статуса ($p < 0,001$).

У 28% пациентов ($n=56$) заболевание носило неактивный характер течения (ремиссия/низкая активность) на протяжении 4 лет; 13% из них находились в состоянии длительной непрерывной ремиссии, имели неизменный I ФК и значения HAQ, соответствующие популяционным ($\leq 0,5$).

В целом у пациентов с I ФК регистрировались достоверно меньшие значения индекса DAS28 (соответствующие низкой активности и ремиссии), чем в группе II ФК, где была зафиксирована умеренная активность.

Таким образом, пациенты, у которых была достигнута низкая активность или ремиссия, имеют лучший функциональный прогноз, а поддержание ремиссии дает возможность сохранить функциональный статус на популяционном уровне.

Согласно полученным данным, мы можем говорить о четкой корреляционной взаимосвязи между активностью заболевания и степенью функциональных нарушений. Так, максимальное значение индекса DAS28, равное 5,1 [4,49; 5,85], было отмечено на 1-м году исследования. Этому значению соответствовало максимальное значение HAQ, равное 1,125 [0,625; 1,75]. Снижение активности болезни привело к стабилизации функциональных нарушений: в течение четырех последующих лет значение HAQ не увеличивалось, за исключением последнего года, в конце которого оно составило 0,75 [0,125; 1,125], а значение DAS28 возросло до 3,12 [1,86; 4,32].

N. Courvoisier и соавт. [6] в своей работе также подчеркнули влияние активности на динамику индекса HAQ на протяжении 10 лет наблюдения. В исследование исходно был включен 191 пациент с ранним РА (длительность болезни <1 года). К концу исследования под наблюдением оставались 112 из них. Авторы отмечали положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем активности по DAS и развитием функциональных нарушений (HAQ): $r=0,56$ ($p < 0,0001$), $r=0,56$ ($p < 0,0001$), $r=0,58$ ($p < 0,0001$), $r=0,16$ ($p=0,0001$) — исходно, спустя 3 года, 5 и 10 лет соответственно.

Исходно индекс HAQ составил в среднем 1,29, далее — 0,53; 0,57; 0,75 (через 3 года, 5 и 10 лет соответственно).

Авторы показали, что в течение первых 10 лет болезни наблюдается медленное и умеренное прогрессирование функциональных нарушений.

Несмотря на стабилизацию клинических признаков активности и функционального статуса, обращает на себя внимание резкое рентгенологическое прогрессирование заболевания. Эрозии в суставах в начале наблюдения имели 16% больных, а после 5 лет их доля возросла до 73%, причем максимальное увеличение частоты эрозивного процесса в суставах пришлось на 5-й год наблюдения (прогрессирование 15%).

Схожие данные были представлены В. Combe и соавт. [22] при наблюдении 191 больного из когорты больных ранним (<1 года) РА. После 5 лет эрозии в суставах имели 77,6% из них. В начале наблюдения и после 3 лет они были выявлены в 32 и 75,5% случаев соответственно. Исходно среднее значение индекса НАQ составило $1,3 \pm 0,7$, после 5 лет — $0,6 \pm 0,6$. 90% пациентов после 5 лет имели улучшение функционального статуса. Финальные значения НАQ коррелировали с исходными, а также с уровнем боли по ВАШ, индексом Ричи, числом болезненных и припухших суставов, индексом DAS, СОЭ, уровнем С-реактивного белка и наличием эрозий в суставах. При многофакторном анализе независимыми предикторами прогрессирования функциональной недостаточности явились исходные значения индекса НАQ, индекса Ричи, СОЭ и наличие эрозий.

В исследованиях ряда авторов было показано, что с увеличением длительности заболевания клинические и лабораторные показатели активности имели тенденцию к улучшению, а рентгенологические изменения и функциональные нарушения прогрессировали [19, 23].

Так, при 10-летнем наблюдении 289 больных РА было обнаружено, что показатели активности через 5 и 10 лет существенно не изменились или незначительно снизились, в то время как рентгенологические признаки деструкции и проявления функциональной недостаточности достоверно увеличились [24].

D. Aletaha и J. Smolen [25] считают, что эрозивно-деструктивный процесс может протекать даже в том случае, когда достигнута ремиссия по DAS28.

Такой вывод сделан в ходе клинического исследования эффективности монотерапии МТ у пациентов с РА. В него были включены 864 пациента, 114 из которых после проведенного курса лечения соответствовали ремиссии по DAS28. Почти у каждого пятого (19,3%) наблюдалась остаточная припухлость суставов. При этом модифицированный индекс Шарпа возрастал более чем на 0,5 в год.

Авторы объясняют это погрешностью в оценке ремиссии при использовании индекса DAS28, в отличие от рекомендуемых ими SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index), которые допускали менее выраженные остаточные воспалительные изменения.

Наличие зависимости функционального статуса от рентгенологических изменений подтверждает исследование М. Расо и соавт. [5]. На протяжении первых 6 лет течения РА они наблюдали более значимую корреляционную взаимосвязь между DAS и НАQ, в то время как позднее суставная деструкция обладала более существенным влиянием на функциональный статус. В целом на поздних сроках авторами была отмечена тенденция к более медленному прогрессированию заболевания. После первичного снижения значения индекса DAS оставались относительно стабильными на протяжении всего течения болезни, чего нельзя сказать об индексе Шарпа, который объективно отражал продолжающееся рентгенологическое прогрессирование.

D.L. Scott и соавт. [26] был проведен крупный анализ публикаций, посвященных оценке взаимосвязи между развитием структурного повреждения суставов и функциональными нарушениями при РА на протяжении еще более длительного периода (до 20 лет). В обзор были включены 1303 статьи, 60 докладов. Большинство

исследований показало, что на ранних стадиях болезни между рентгенологическими изменениями и индексом НАQ не выявляется корреляционной взаимосвязи. Она начинает отчетливо проследиваться к 5–8 годам наблюдения (коэффициент корреляции варьирует от 0,30 до 0,50). Спустя 8 лет корреляция становится еще более выраженной (коэффициент корреляции 0,70). Авторами также было отмечено, что прогрессирование рентгенологических и функциональных изменений наблюдается на протяжении всего заболевания, однако с годами оно становится более медленным (максимальный период наблюдения 20 лет).

Умеренное прогрессирование функциональных нарушений к концу нашего исследования может быть связано с развитием к этому времени необратимых изменений в суставах на фоне распространения эрозивно-деструктивного процесса и повышением активности РА.

Отдельно следует отметить особенности течения РА в группе АЦЦП-позитивных пациентов. На протяжении первых 4 лет в данной группе отмечались более высокие значения индекса DAS28 ($p < 0,05$). Однако к концу наблюдения активность РА у этих пациентов достоверно не отличалась от соответствующих показателей негативных по АЦЦП больных.

Это может подтверждать тот факт, что наличие АЦЦП является маркером более тяжелого течения РА, особенно в первые годы болезни. Сохранение активности заболевания у этих пациентов может способствовать прогрессированию деструкции суставов, что негативным образом отразится на функциональном статусе.

Вероятно, группа АЦЦП-позитивных больных в первую очередь нуждается в своевременной начатой агрессивной терапии, позволяющей максимально снизить активность болезни и предотвратить структурные и функциональные нарушения.

Выводы

На фоне своевременной начатой терапии и тщательного контроля за течением заболевания у большинства больных РА удастся добиться существенного снижения воспалительной активности и уменьшения функциональных нарушений на протяжении первого года лечения. Однако эрозивный процесс, несмотря на клиническое улучшение, продолжает распространяться.

Положительная корреляционная взаимосвязь между индексами DAS28 и НАQ подчеркивает важную роль активности заболевания в формировании функциональных изменений. Вероятно, именно активность должна быть основной мишенью терапии РА, направленной на предотвращение прогрессирования эрозивно-деструктивного процесса в суставах и улучшение функционального статуса пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
- Каратеев ДЕ. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):8–14 [Karateev DE. Basic trends and variability of rheumatoid arthritis evolution: long-term follow-up results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(1):8–14 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1375>
- Nair S, Bijlsma J, Werf JHVD, et al. Disease activity as an important treatment target for rheumatoid arthritis direct and indirect effects on functional disability over the disease course and the influence of intensity of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1840
- Smolen J, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):204. DOI: 10.1186/ar2535. Epub 2009 Jan 30.
- Paco MJ, Welsing PM, Anke M, van der Gestel AM. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):2009–17. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L
- Courvoisie N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Disability and radiographic damage in the first 10 years of rheumatoid arthritis, a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):164.
- Van den Broek M, Driven L, Klarenbeek N, et al. Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategies: 8-year results of the BEST study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):106. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1837
- Van der Kooij E, Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, et al. A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):168–71. DOI: 10.1136/ard.2010. Epub 2010 Nov 29.
- Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1409–10. DOI: 10.1136/ard.2007.076463
- Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):263–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2)
- Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):845–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>. Epub 2011 Dec 30.
- Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамединова ГР и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология. 2010;(3):23–30 [Chichasova NV, Kanevskaya MZ, Imametdinova GR, et al. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis in relation to the time after the initiation of basic anti-inflammatory drug therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(3):23–30 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-439>
- Насонов ЕЛ. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русский медицинский журнал. 2002;10(22):1009–10. [Nasonov EL. Why early diagnostics and treatment of rheumatoid arthritis is necessary? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(22):1009–10 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русский медицинский журнал. 2002;10(6):294–301 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis from positions of evidential medicine: new recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(6):294–301 (In Russ.)].
- Каратеев ДЕ. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;(3):32–6 [Karateev DE. Retrospective investigation of the results of long-term treatment with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(3):32–6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1357>
- Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol*. 1995 Nov;34(2):87–90.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.290>
- Skoumal M, Wottawa A. Long-term observation study of Austrian patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Austriaca*. 2002;29(2):52–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1563-2571.2002.01043.x>
- Jayakumar K, Boonen A, van der Heijde D, et al. Evolution of radiographic progression in RA using different scoring methods: Larsen, Sharp van der Heijde (SVDH), and simplified erosion narrowing score (SENS). Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, Copenhagen, Denmark, June 10–13, 2009. Abstract FRI0135.
- Jayakumar K, Norton S, Dixey J, et al. Sustained clinical remission in RA: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):169–75. DOI: 10.1093/rheumatology/ker250. Epub 2011 Nov 16.
- Combe B, Cantagrel A, Goupille P, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2344–9.
- Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Joint count tenderness and swelling scores are improved over 5 years in patients with rheumatoid arthritis, while scores for joint deformity and limited motion, as well as for radiographic and functional status, show disease progression. *Scand J Rheumatol*. 1994;98:40 (abstract).
- Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective follow-up of patients with rheumatoid arthritis 1986–96. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2409–15.
- Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3702–11. DOI: 10.1002/art.30634.
- Scott DL, Pugno K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):122–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.122>

Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные)

Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Кириллова И.Г.¹, Горбунова Ю.Н.¹,
Маркелова Е.И.¹, Лучихина Е.Л.¹, Фомичева О.Г.², Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹,
Божьева Л.А.¹, Смирнов А.В.¹, Волков А.В.¹, Каратеев Д.Е.¹, Насонов Е.Л.¹

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

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552

Контакты:

Диана Сергеевна Новикова;
diananovikova75
@yandex.ru

Contact:

Diana Novikova;
diananovikova75
@yandex.ru

Поступила 14.10.14

Большинство больных ранним ревматоидным артритом (РА) до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) имеют высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск (КВР).

Цель — оценить влияние противоревматической терапии, которая проводится в соответствии с принципом стратегии «Лечение до достижения цели», на прогрессирование атеросклероза и КВР у больных ранним РА. **Материал и методы.** В исследование включено 74 пациента (72% женщин, медиана возраста — 56 лет) с ранним РА с умеренной и высокой активностью (медиана DAS28 — 5,6), не получавших ранее БПВП и глюкокортикоиды (ГК). Все больные были позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и 87% больных — по ревматоидному фактору. Всем пациентам начата терапия метотрексатом (МТ) с эскалацией дозы до 25–30 мг/нед подкожно, при отсутствии эффекта через 3 мес к этому лечению присоединили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Через 6 мес 39% больных достигли ремиссии, 19% — низкой активности, 35 и 7% сохранили соответственно умеренную и высокую активность РА. Большинство (69%, n=20) пациентов, достигших ремиссии, находились на монотерапии МТ, 9 (31%) — получали комбинированную терапию МТ+ГИБП, тогда как среди пациентов, не достигших ремиссии, 15 (33%) находились на монотерапии МТ, 30 (67%) получали комбинированное лечение МТ+ГИБП. Оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с определением суммарного коронарного риска по шкале SCORE, в том числе в модификации EULAR (mSCORE), атеросклероза сонных артерий (АСА) по данным дуплексного сканирования, кальциноза коронарных артерий (ККА) по данным мультиспиральной компьютерной томографии и оценка степени КВР проведены всем пациентам с ранним РА до начала терапии и после 6 мес лечения.

Результаты и обсуждение. Частота артериальной гипертензии, избыточной массы тела, абдоминального ожирения, гиподинамии, курения, сахарного диабета 2-го типа через 6 мес достоверно не изменилась. Отмечено увеличение уровня общего холестерина (ХС) на 7% (p<0,05), ХС липопротеидов низкой плотности на 9% (p<0,01), ХС липопротеидов высокой плотности на 26% (p<0,005), индекса массы тела (ИМТ) на 1% (p<0,01), снижение индекса атерогенности (p<0,005). Изменение концентрации показателей липидного спектра крови положительно коррелировало с динамикой ИМТ (p<0,05) и отрицательно — с динамикой уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка, СОЭ; p<0,05). Через 6 мес отмечено нарастание суммарного КВР по шкале SCORE и mSCORE (p<0,005). Увеличение частоты АСА с 59 до 72% и ККА с 42 до 47% привело к нарастанию доли лиц с очень высоким КВР с 67 до 76%, однако различия не достигли статистической значимости. В группах больных, получающих монотерапию МТ и МТ+ГИБП, отмечено сопоставимое нарастание частоты АСА и ККА. У больных, не достигших ремиссии РА, увеличение частоты АСА было на 18% больше, чем у тех, кто ее достиг (3%; p=0,05). Значимое прогрессирование АСА отмечено в группе лиц, не достигших ремиссии и не получавших статины (p=0,05), в то время как среди лиц, получавших статины и достигших ремиссии РА, частота АСА осталась неизменной.

Таким образом, по предварительным данным исследования РЕМАРКА, замедление прогрессирования атеросклероза у больных ранним РА возможно в случае достижения ремиссии заболевания на фоне противоревматической терапии при одновременном регулярном использовании статинов, что в дальнейшем может ассоциироваться со снижением КВР.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; РЕМАРКА; кардиоваскулярный риск; атеросклероз; статины. **Для ссылки:** Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24–31.

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS WITHIN THE REMARCA STUDY: PRELIMINARY DATA

Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Kirillova I.G.¹, Gorbunova Yu.N.¹, Markelova E.I.¹, Luchikhina E.L.¹, Fomicheva O.G.², Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Bozhyeva L.A.¹, Smirnov A.V.¹, Volkov A.V.¹, Karateev D.E.¹, Nasonov E.L.¹

Most patients with early rheumatoid arthritis (RA) have a high or very high cardiovascular risk (CVR) before therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Objective: to evaluate the impact of antirheumatic therapy performed in accordance with the Treat-to-Target strategy on the progression of atherosclerosis and CVR in patients with early RA.

Subjects and methods. This investigation enrolled 74 patients (72% women; median age, 56 years) with early RA having moderate to high activity (median DAS28, 5.6) who had not previously received DMARDs and glucocorticoids (GCs). All patients were anticyclic citrullinated peptide antibody-positive and 87% of the patients were rheumatoid factor-positive. All patients received methotrexate (MT) subcutaneously with dose escalation up to 25–30 mg/week, in case of its inefficiency at 3 months a biological agent (BA) was added. After 6 months, 39% of the patients achieved

remission; 19% had low; 35 and 7% had moderate and high disease activity, respectively. The majority ($n = 20$ (69%)) who achieved remission received MT monotherapy; 9 (31%) – MT + BA whereas among the patients who did not achieve remission 15 (33%) and 30 (67%) respectively. At baseline and after 6 months of treatment, traditional CVR factors were assessed in all patients, by determining the total coronary risk by the SCORE scale, including that modified by EULAR (mSCORE), carotid artery atherosclerosis (CAA) by duplex scanning data, coronary calcification (CC) by multislice spiral computed tomography and by estimating the degree of CVR.

Results and discussion. The rates of hypertension, overweight, abdominal obesity, low activity, smoking, and type 2 diabetes mellitus did not change significantly after 6 months. There were increases in the levels of total cholesterol by 7% ($p < 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol by 9% ($p < 0.01$), high-density lipoprotein cholesterol by 26% ($p < 0.005$), and body mass index (BMI) by 1% ($p < 0.01$) and a decrease in the atherogenic index ($p < 0.005$). The change in blood lipid spectrum concentrations was correlated positively with trends in BMI ($p < 0.05$) and negatively with those in the levels of inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate; $p < 0.05$). Following 6 months, there was a rise in the total CVR according to the SCORE and mSCORE scales ($p < 0.005$). The elevations in the rates of CAA from 59 to 72% and CC from 42 to 47% resulted in an increase in the proportion of persons with very high CVR from 67 to 76%; however, the differences failed to attain statistical significance. There was a similar increase in the rates of CAA and CC in the groups of patients receiving monotherapy with MT and MT + BA. In the patients who failed to achieve remission in RA, the rise in the rate of CAA was 18% higher than in those who did (3%) ($p = 0.05$). A significant progression in CAA was noted in the persons who failed to achieve remission and received no statins ($p = 0.05$) while the rate of CAA remained unchanged among those who took statins and achieved remission in RA.

Thus, the preliminary data of the REMARCA study have shown that the progression of atherosclerosis can be delayed in patients with early RA if they achieve remission during antirheumatic therapy and simultaneously use statins regularly, which may be further associated with a reduction in CVR.

Key words: early rheumatoid arthritis; REMARCA; cardiovascular risk; atherosclerosis; statins.

For reference: Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-24-31>

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное хроническое воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с развитием тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных, преимущественно вследствие ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. При РА отмечается повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией [4, 5]. И если в общей популяции за последние 20 лет зарегистрировано значительное уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них [6], то при РА тенденция к снижению смертности от ССЗ отсутствует [7].

В последние годы в ревматологии активно внедряется стратегия ведения больных РА по принципу «Лечение до достижения цели» — «**Treat-to-Target (T2T)**», — направленная на обеспечение ремиссии или низкой активности болезни. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), среди которых ведущее место занимает метотрексат (МТ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) может предотвратить необратимые изменения опорно-двигательного аппарата, функциональную недостаточность и осложнения, улучшить прогноз заболевания [8]. Предварительные результаты исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологической терапии при Ранних активных Артритах), проводимого в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтверждают, что ранняя монотерапия МТ является перспективным средством достижения ремиссии у пациентов с активным РА [8, 9]. Результаты, полученные в рамках данной работы, также свидетельствуют о том, что большинство пациентов с ранним РА и умеренной или высокой активностью заболевания еще до начала терапии БПВП имеют высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск (КВР) [10]. До сих пор остается неизвестным, способна ли стратегия «Т2Т» привести к снижению КВР у больных ранним РА.

Цель настоящего исследования — оценить влияние противоревматической терапии, которая проводится в соответствии с принципом стратегии «Т2Т», на прогрессирование атеросклероза и КВР у больных ранним РА.

Материал и методы

В исследование РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. включено 74 пациента с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство больных (72%) составили женщины (медиана возраста — 56 лет, длительности заболевания — 7 мес), серопозитивные по IgM РФ (87%) и/или АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: медиана DAS28 — 5,6, не получавших ранее БПВП и глюкокортикоиды (ГК), 33 (44%) из принимали НПВП. На момент включения в исследование и в течение 6-месячного наблюдения 54 (73%) больных ранним РА регулярно принимали кардиопротективные препараты (см. табл. 1). Гипотензивную терапию получали 43 (94%) из 46 больных артериальной гипертензией (АГ). Из 50 больных, составивших группу очень высокого риска, лишь 25 (50%) получали статины. Антиагреганты получали все 12 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в 60% случаев принимали сахароснижающие препараты. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Исходно всем пациентам назначали монотерапию МТ (методжект) подкожно по 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед (в зависимости от переносимости). Через 3 мес от начала лечения оценивали эффективность терапии. В случае достижения ремиссии или «хорошего терапевтического ответа» лечение оставалось без изменений и больные продолжали получать монотерапию МТ. При недостаточной эффективности к терапии присоединяли ГИБП (24 пациента — адалимумаб в дозе 40 мг раз в 2 нед подкожно, 10 — цертолизумаба пэгол, 4 — абатацепт, 1 — тоцилизумаб).

Активность РА рассчитывали по индексу DAS28(СОЭ): высокая активность — $\text{DAS28} > 5,1$; умеренная — $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$; низкая — $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$; ремиссия — $\text{DAS28} < 2,6$. Через 6 мес 29 (39%) больных достигли ремиссии, 14 (19%) — низкой активности,

26 (35%) и 5 (7%) — сохранили соответственно умеренную и высокую активность РА. Среди пациентов, достигших ремиссии, 20 (69%) находились на монотерапии МТ и 9 (31%) получали комбинированную терапию МТ+ГИБП. Среди больных, не достигших ремиссии, 15 (33%) находились на монотерапии МТ, 30 (67%) получали комбинированное лечение МТ+ГИБП.

Всем пациентам проведена оценка традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ (АГ, курение, избыточная масса тела, семейный анамнез ССЗ, менопауза, дислипидемия, гиподинамия) с определением суммарного КВР по шкале SCORE, в том числе в модификации EULAR (mSCORE) [5, 11, 12], оценка степеней КВР (табл. 2) [12], выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД), эхокардиография, дуплексное сканирование сонных артерий, определение кальция в коронарных артериях по данным МСКТ до начала терапии и после 6 мес лечения МТ и МТ+ГИБП.

Атеросклероз сонных артерий (АСА) выявляли с помощью дуплексного сканирования в режиме реального времени, использовали линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат Voluson 730 Expert (Австрия). Определяли толщину комплекса интима—медиа (ТКИМ) сонных артерий (мм) в трех точках: 1-я точка — общая сонная артерия, 10 мм до луковичи; 2-я точка — 5–10 мм краниальнее начала луковичи; 3-я точка — внутренняя сонная артерия, 10 мм после разветвления с двух сторон — с определением максимальной ТКИМ. Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению ТКИМ в виде утолщения комплекса интима—медиа (от 0,9 до 1,2 мм) и обнаружению атеросклеротических бляшек (локальное увеличение ТКИМ $\geq 1,2$ мм) [13]. Всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе GE LightSpeed VCT с оценкой кальциноза коронарных артерий (ККА) по стандартной методике Агатстона [14].

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы SPSS 15.0. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных или параметры для непрерывных переменных, используя медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрические критерии Манна—Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Вилкоксона. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 (для таблиц 2x2 — в точном решении Фишера). Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Частота АГ, избыточной массы тела, абдоминального ожирения (АО), гиподинамии, курения, СД 2-го типа у больных ранним РА через 6 мес достоверно не изменилась (табл. 3). При этом отмечено увеличение уровня ОХС на 7%, ХС ЛПНП на 9%, ХС ЛПВП на 26% и ИМТ на 1%. Зарегистрировано снижение частоты низких значений ХС ЛПВП почти в 2 раза и снижение ИА (см. табл. 3). Динамика уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП,

Таблица 1 Общая характеристика больных (n=74)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56 [46; 61]
Пол, n (%):	
мужчины	20 (28)
женщины	54 (72)
Длительность заболевания, мес*	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	15 (20)
II	54 (73)
III	5 (7)
IV	0
Функциональный класс, n (%):	
I	13 (18)
II	58 (78)
III	3 (4)
DAS28*	5,6 [5,0; 6,3]
Активность по DAS28, n (%):	
умеренная (3,2–5,1)	24 (33)
высокая (>5,1)	50 (67)
СРБ, мг/л*	24,4 [8,4; 47,9]
РФ-позитивность, n (%)	64 (87)
АЦЦП-позитивность, n (%)	74 (100)
НПВП, n (%)	33 (44)
АГТ, n (%)	43 (58)
ИАПФ/АРА, n (%)	31 (42)
БАБ, n (%)	50 (68)
БМКК дигидропиридинового ряда, n (%)	17 (23)
Антагонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	1 (1,4)
Диуретики, n (%)	10 (13)
Статины, n (%)	25 (34)
Антиагреганты, n (%)	12 (16)
Кораксан, n (%)	2 (2,7)
Сахароснижающие препараты, n (%)	3 (4)

Примечание. РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АГТ — антигипертензивная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину, БАБ — β -адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. * — указаны Me [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2 Степени КВР

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

Примечание. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ИМ — инфаркт миокарда, ТЛБА — транслюминальная баллонная ангиопластика, АКШ — аортокоронарное шунтирование, МИ — мозговой инсульт, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3 Динамика ТФР ССЗ, уровня АД, ИМТ, объема талии, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови у больных ранним РА (n=74)

Показатель	На момент включения в исследование	Через 6 мес
АГ, n (%)	46 (62)	48 (65)
САД, мм рт.ст. [§]	120 [110; 140]	120 [110; 130]
ДАД, мм рт.ст. [§]	80 [70; 85]	80 [70; 82]
ДЛП, n (%)	55 (74)	59 (80)
ОХС, ммоль/л [§]	5,22 [4,63; 5,98]	5,6 [4,93; 6,36]*
ОХС >5 ммоль/л, n (%)	49 (66)	55 (74)
ХС ЛПНП, ммоль/л [§]	3,41 [2,84; 4,14]	3,70 [2,94; 4,26]**
ХС ЛПНП >3 ммоль/л, n (%)	50 (67)	55 (74)
ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л, n (%)	60 (81)	66 (90)
ХС ЛПВП, ммоль/л [§]	1,32 [1,03; 1,62]	1,66 [1,20; 1,99]***
ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л для женщин, <1,0 ммоль/л для мужчин, n (%)	21 (28)	11 (15)*
ТГ, ммоль/л [§]	1,13 [0,86; 1,63]	1,1 [0,77; 1,47]
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	16 (22)	13 (18)
ИА (ОХС/ХС ЛПВП) [§]	3,93 [3,2; 5,19]	3,48 [2,66; 4,41]***
Курение, n (%)	16 (22)	13 (18)
ИМТ, кг/м ^{2§}	25,8 [22,6; 30,8]	26,1 [22,6; 30,7]**
ИМТ ≥25 кг/м ² , n (%)	40 (54)	43 (58)
ОТ, см [§]	91 [81; 104]	91,5 [82; 104]
ОТ >80 см для женщин, >94 см для мужчин, n (%)	50 (67)	50 (67)
СД 2-го типа, n (%)	5 (7)	5 (7)
Глюкоза, ммоль/л [§]	5,38 [5,00; 5,80]	5,39 [5,00; 5,84]
Глюкоза >6,0 ммоль/л, n (%)	14 (19)	14 (19)
Гиподинамия, n (%)	36 (49)	36 (49)
Менопауза, n (%) ^{##}	29 (53)	29 (53)
SCORE, % [§]	0,98 [0,16; 1,96]	1,12 [0,21; 2,4]***
mSCORE, % [§]	1,47 [0,23; 2,94]	1,68 [0,32; 3,6]***
ИБС, n (%)	12 (16)	12 (16)
АСА, n (%)	44 (59)	53 (72)
ККА, n (%)	31 (42)	34 (47)
Пациенты с очень высоким КВР, n (%)	50 (67)	56 (76)

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ДЛП – дислипидемия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии. [§] – указаны Ме [25-й; 75-й перцентили], ^{##} – из 54 женщин с РА. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,005 – достоверность различий по Вилкоксоу.

ТГ положительно коррелировала с динамикой ИМТ и отрицательно – с изменением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ (табл. 4). Кроме того, изменения концентрации ОХС и ХС ЛПВП обратно коррелировали с приемом статинов. Динамика показателей ли-

пидного спектра крови и ИМТ не зависела от значений DAS28, а также проводимой терапии РА (МТ или МТ+ГИБП).

Оценка динамики суммарного КВР по шкале SCORE проведена у 58 больных ранним РА без ИБС и СД 2-го ти-

Таблица 4 Корреляции разности показателей липидного спектра крови, ИМТ, САД, SCORE, маркеров воспаления и активности РА к 6-му месяцу

Показатель	ΔСРБ, мг/л	ΔОХС, ммоль/л	ΔХС ЛПНП, ммоль/л	ΔХС ЛПВП, ммоль/л	ΔТГ, ммоль/л	ΔИМТ, кг/м ²	ΔSCORE, %	ΔТКИМ, мм
ΔСРБ, мг/л	–	-0,4*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,2	-0,3*	0,2
ΔСОЭ, мм/ч	0,6**	-0,2	-0,3*	0,0	-0,2	-0,3*	-0,2	0,1
ΔDAS28	0,6**	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,3*
ΔОХС, ммоль/л	-0,4*	–	0,8**	0,5**	0,4**	0,3*	0,5**	0,1
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	-0,3*	0,8**	–	0,2	0,4**	0,3*	0,6**	0,1
ΔСАД, мм рт.ст.	-0,1	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,5*	0,1
Статины, да/нет	0,0	-0,23*	-0,1	-0,3*	0,0	0,1	-0,2	-0,3*

Примечание. Δ – разность значений показателей до и через 6 мес, г – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, * – p<0,05, ** – p<0,005.

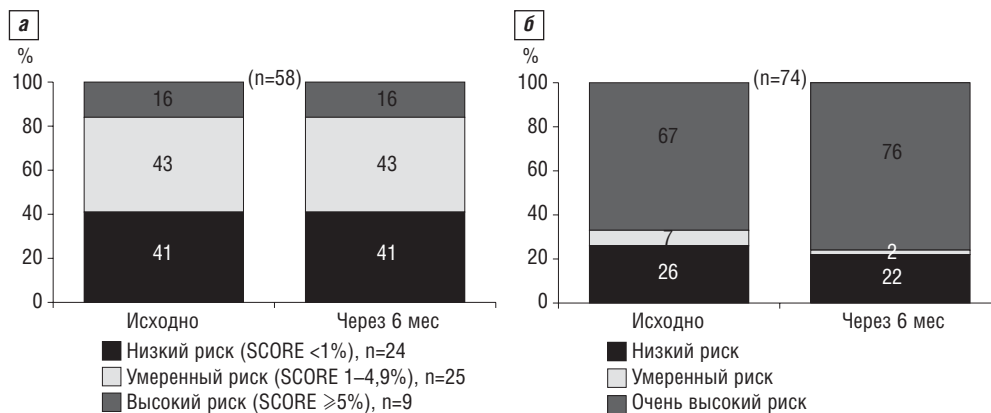


Рис. 1. Динамика mSCORE (а) и степеней КВР (б) у больных ранним РА

па. Отмечено нарастание значений суммарного КВР по шкалам SCORE и mSCORE (см. табл. 3). При этом распределение пациентов по группам КВР на основании шкалы mSCORE не изменилось (рис. 1, а). Динамика mSCORE положительно коррелировала с изменением концентрации ОХС, ХС ЛПНП в сыворотке крови, уровня САД и отрицательно — с изменением уровня СРБ.

Через 6 мес частота ИБС не изменилась (см. табл. 3). В то же время у 9 больных ранним РА впервые выявлены атеросклеротические бляшки в сонных артериях, что привело к увеличению частоты АСА на 13%. Отмечено появление 4 (5%) новых случаев ККА, что закономерно привело к увеличению доли пациентов с очень высоким КВР (с 67 до 76%; рис. 1, б).

У пациентов, которым потребовалось назначение комбинированной терапии МТ+ГИБП, зарегистрирована более высокая исходная частота АСА (72%), чем у больных, получающих монотерапию МТ (46%; $p=0,03$; рис. 2). Через 6 мес в группах больных, получающих монотерапию МТ и МТ+ГИБП, отмечено сопоставимое нарастание частоты АСА и ККА (см. рис. 2). В то же время частота АСА более значительно увеличилась у больных, не достигших ремиссии РА, чем у тех, кто к 6-му месяцу находился в состоянии ремиссии (рис. 3).

Среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии, доля больных, регулярно принимавших статины, была практически одинаковой (34 и 33% соответственно). Значимое прогрессирование АСА отмечено только в группе лиц, не достигших ремиссии и не получавших статины, в то время как среди тех, кто получал статины и достиг ре-

миссии, частота АСА осталась неизменной (рис. 4, а и б). Эти данные подтверждаются результатами корреляционного анализа: максимальная ТКИМ сонных артерий прямо коррелировала с Δ DAS28 ($r=0,3$; $p<0,05$; см. табл. 4). Также отмечены близкие к достоверным различия максимальной Δ ТКИМ среди больных, получавших и не получавших статины ($-0,007 [-0,090; 0,047]$ и $0,042 [-0,021; 0,122]$; $p=0,05$).

Обсуждение

РА ассоциируется с высоким КВР, обусловленным общими патогенетическими механизмами РА и ССЗ (хроническое воспаление, лежащее в основе патогенеза РА и атеросклероза), накоплением классических кардиоваскулярных факторов риска и нежелательными реакциями препаратов, используемых для лечения РА, а также недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и пациентов [4, 5]. После внедрения стратегии раннего назначения БПВП и ГИБП в рутинную клиническую практику активность и тяжесть РА уменьшились, однако возможности снижения КВР при использовании стратегии «Т2Т» остаются неизученными.

В нашем исследовании впервые проведена комплексная оценка динамики ТФР ССЗ у больных ранним РА на фоне монотерапии МТ и его комбинации с ГИБП. Через 6 мес показано достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП параллельно со снижением концентрации СРБ, СОЭ со сходной амплитудой изменений среди пациентов, получающих монотерапию МТ

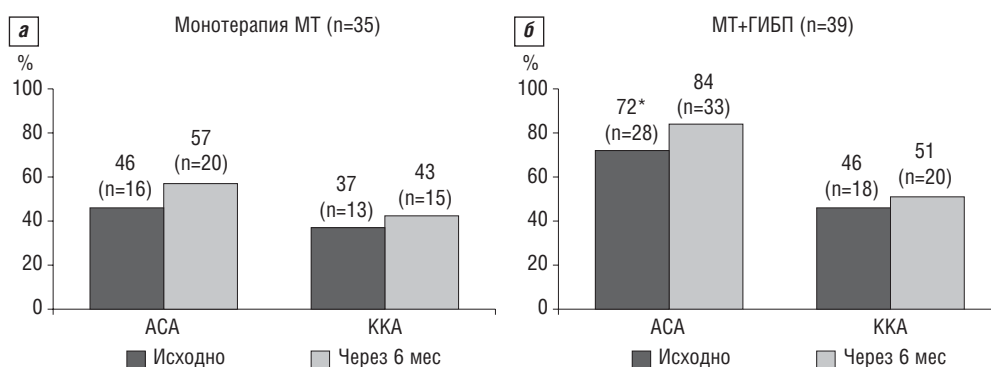


Рис. 2. Динамика АСА и ККА у больных РА, находящихся на монотерапии МТ (а) или получающих МТ+ГИБП (б). * — $p=0,03$ (исходная частота АСА в группе монотерапии МТ и в группе МТ+ГИБП)

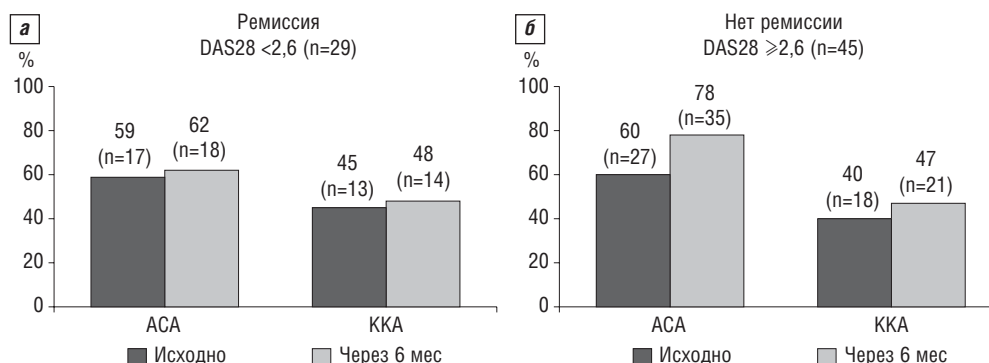


Рис. 3. Динамика АКА и ККА у больных РА, достигших (а) и не достигших (б) ремиссии заболевания. $p=0,05$ – разница динамики АКА в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии РА

и МТ+ГИБП. Несмотря на увеличение концентрации ОХС и ХС ЛПНП, отмечено достоверное снижение ИА – соотношения ОХС/ХС ЛПВП. Результаты Фрамингемского исследования продемонстрировали, что соотношение ОХС/ХС ЛПВП является лучшим предиктором ИБС, чем уровень ХС ЛПНП или ОХС в отдельности [15]. Наши данные сходны с результатами, полученными в ходе слепого рандомизированного исследования TEAR [16]. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с ранним активным РА, не получавших ранее БПВП/ГИБП, отмечено сопоставимое повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП примерно на 30% и снижение ИА через 6 мес на фоне монотерапии МТ, комбинированной терапии МТ+этанерцепт или МТ+сульфасалазин+гидроксихлорохин. Более выраженное повышение уровня липидов среди пациентов с ранним РА в исследовании TEAR может быть обусловлено высоким числом больных, получающих ГК перорально (до 48%), в то время как пациенты в исследовании РЕМАРКА пероральных ГК не получали. Наши результаты также согласуются с данными исследования COBRA, продемонстрировавшими повышение всех показателей липидного спектра крови и одновременное снижение ИА у пациентов с РА после начала агрессивного лечения БПВП [17]. Таким образом, изменения липидного спектра после начала эффективной терапии РА (включая монотерапию МТ) скорее связаны не с видом лечения, а со снижением активности заболевания. Показано, что у больных с высокой активностью РА уровни ОХС и ХС ЛПНП ниже, чем в общей популяции, и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [18, 19]. В ус-

ловиях высокой активности воспаления при РА «благоприятный» липидный профиль (низкие значения ОХС, ХС ЛПНП) ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых событий («липидный парадокс») [20], поэтому повышение показателей липидного спектра крови сразу после начала лечения может отражать «нормализацию» уровня липидов до значений перед началом РА. Роль дислипидемии в развитии ИБС и ССО при РА остается неясной. По данным одномоментных исследований, гиперлипидемия – важный ТФР ССЗ при РА [18, 21], в то же время результаты проспективных исследований либо не подтверждают эти данные, либо показывают, что развитие ССО определяется не уровнем ОХС и ХС ЛПНП, а гипертриглицеридемией [22, 23]. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта ХС крови и приводит к изменению не только количественных, но и качественных показателей липидного спектра [24]. Требуется дальнейшее изучение вклада нарушений системы транспорта ХС крови в развитие ССО при РА, особенно на фоне терапии БПВП и ГИБП.

Нами отмечено повышение ИМТ у больных РА после 6 мес терапии МТ и МТ+ГИБП. Это согласуется с данными M.S. Jurgens и соавт. [25], которые продемонстрировали увеличение ИМТ у больных ранним РА на фоне снижения активности заболевания к 6-му месяцу, независимо от проводимой терапии (МТ или МТ+ГК). По данным G. Westhoff и соавт. [26], повышение ИМТ >30 кг/м² у больных ранним РА ассоциировалось с менее выраженным рентгенологическим прогрессированием, чем у па-

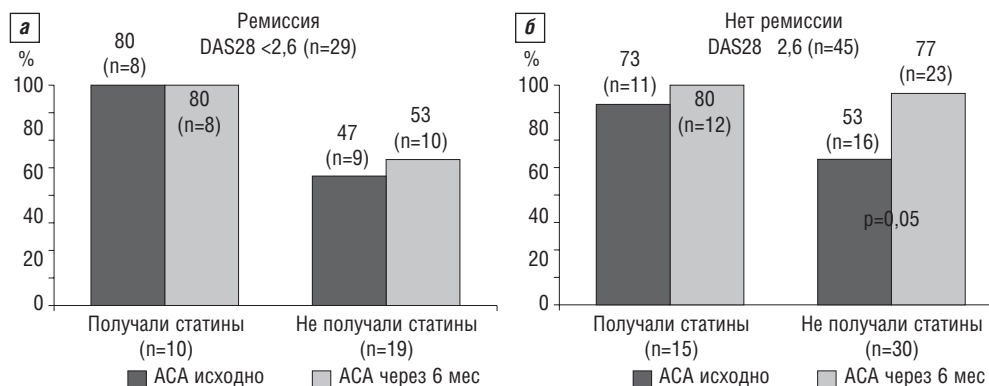


Рис. 4. Динамика АКА у больных РА, достигших (а) и не достигших (б) ремиссии заболевания, в зависимости от приема статинов

циентов с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$, за счет более высокой активности РА у последних. В связи с этим представляет интерес парадоксальная взаимосвязь ИМТ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. Высокий ИМТ оказывал протективное действие при условии низкой СОЭ, а дефицит ИМТ, отражающий тяжесть РА, являлся ФР сердечно-сосудистой летальности [27]. Однако в 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с $25,4$ до 26 кг/м^2 [28]. Повышение ИМТ $>28 \text{ кг/м}^2$ являлось независимым ФР тяжелого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии, высоких значений HAQ), ускоренного развития ССО и СД. Пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной массы зачастую компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани [29], поэтому требуется дальнейшее изучение нарушений жирового обмена на фоне терапии БПВП, ГИБП и уточнение нормальных границ ИМТ для больных РА.

В нашей работе также впервые показано увеличение SCORE, отмечавшееся через 6 мес после начала лечения и связанное с нарастанием уровня ОХС, ХС ЛПНП, повышением САД и снижением концентрации СРБ, не зависящее от достигнутой активности РА и проводимой терапии. Прогностическое значение данных изменений требует дальнейшего изучения.

Заключительным этапом нашего исследования стала оценка динамики атеросклеротических изменений сонных артерий и ККА. За 6 мес у 13% больных ранним РА появились новые атеросклеротические бляшки и у 5% — новые случаи ККА, что привело к увеличению доли лиц с очень высоким КВР. С целью выявления факторов, способствующих прогрессированию атеросклеротических изменений сонных артерий, мы проанализировали динамику АСА в зависимости от вида лечения РА, достигнутой активности заболевания и использования статинов. У больных, которым потребовалось назначение комбинированной терапии МТ+ГИБП, обращала на себя внимание более высокая исходная частота АСА, чем у тех, кому проводили монотерапию МТ. Можно предположить, что пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, принадлежат к более тяжелому, прогностически неблагоприятному субтипу РА, характеризующемуся также высоким КВР.

Наши результаты подчеркивают важность достижения ремиссии РА для замедления прогрессирования атеросклероза: среди пациентов с сохраняющейся умерен-

ной или высокой активностью зарегистрировано достоверное нарастание АСА на 18% по сравнению с пациентами, достигшими ремиссии (3%). Следует отметить, что большинство пациентов, достигших ремиссии РА, находились на монотерапии МТ. Полученные данные согласуются с результатами A. Guin и соавт. [30], показавших достоверное снижение ТКМ сонных артерий у больных ранним РА при снижении активности заболевания на фоне монотерапии МТ либо сочетания МТ с сульфасалазином и гидроксихлорохином в течение 1 года наблюдения. Интересными представляются данные первого проспективного исследования влияния низкой активности РА на риск ССО [31]. Авторами продемонстрировано, что частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%), причем только использование МТ явилось значимым кардиопротективным фактором.

Важно подчеркнуть, что, согласно нашим данным, отсутствие новых атеросклеротических бляшек наблюдалось лишь в группе больных, достигших ремиссии РА и получавших статины, а динамика ТКМ сонных артерий зависела только от изменения DAS28 и приема статинов. Общеизвестно, что статины являются краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе и у больных РА [32]. Недавно доказано, что низкая приверженность лечению статинами ведет к увеличению КВР как при первичной, так и при вторичной профилактике ССО, особенно у больных СД и РА [33].

Таким образом, по предварительным данным исследования РЕМАРКА, замедление прогрессирования атеросклероза у больных ранним РА возможно в случае достижения ремиссии заболевания на фоне противоревматической терапии при одновременном регулярном использовании статинов, что в дальнейшем может ассоциироваться со снижением КВР.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. Klareskog L, Cartina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
4. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. In: *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678–702].
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696
6. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012;344:d8059. DOI: 10.1136/bmj.d8059
7. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Feb 4. DOI: 10.1002/acr.22296 [Epub. ahead of print].

8. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2009;(5):4–12 [Karateev DE. Low activity and remission in rheumatoid arthritis. Clinical, immunological and morphological aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(5):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-582
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, и др. Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-637
10. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381–6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381–6 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
12. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 Прил 2) [National recommendations about cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2)].
13. Haward G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke*. 1993;24:1297–304. DOI: 10.1161/01.STR.24.9.1297
14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
15. Kannel WB, Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J*. 1992;124(3):768–74. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90288-7
16. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430–8. DOI: 10.1002/art.37916
17. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):842–5. DOI: 10.1136/ard.62.9.842
18. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):179–83. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
19. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):535–44. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.004
20. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482–7. DOI: 10.1136/ard.2010.135871
21. Scott IC, Ibrahim F, Johnson D, et al. Current limitations in the management of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):228–32.
22. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality Risk (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1996–2001. DOI: 10.1136/ard.2009.126128
23. Innala L, Müller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R131. DOI: 10.1186/ar3442
24. Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop*. 2014;5(3):304–11. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.304
25. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):88–93. DOI: 10.1002/acr.21797
26. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3575–82. DOI: 10.1002/art.23033
27. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1624–9.
28. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I; BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term follow-up from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78–87. DOI: 10.1002/acr.21710
29. Baker JF, Von Feldt J, Mostoufi-Moab S, et al. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar 24. DOI: 10.1002/acr.22328
30. Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):48–54. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027
31. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:142. DOI: 10.1186/1471-2474-15-142
32. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(1):65–73 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Statins as a basis for the prevention of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011;20(1):65–73 (In Russ.)].
33. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6314–24. DOI: 10.2174/1381612820666140620162629

Влияние особенностей течения заболевания и проводимой терапии на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом

Кузнецова Н.А.¹, Колотова Г.Б.^{1,2}

¹Городской ревматологический центр МАУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия; ²Кафедра терапии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
1620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;
2620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

¹City Rheumatology Center, City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia;
²Department of Therapy, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; 23, Repin St., Yekaterinburg 620028

Контакты:
Наталья Александровна Кузнецова;
rnatali10@mail.ru

Contact:
Natalia Kuznetsova;
rnatali10@mail.ru

Поступила 21.05.14

Цель исследования — изучение влияния особенностей течения анкилозирующего спондилита (АС), социально-демографических факторов и проводимой терапии на качество жизни (КЖ) пациентов.

Материал и методы. Представлены результаты исследования КЖ (по данным опросника SF-36) 90 взрослых пациентов с АС в сопоставлении с 45 здоровыми лицами (группа контроля). В течение 6 мес до включения в исследование 30 пациентов с АС получали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 27 — НПВП + сульфасалазин (СУЛЬФ), 15 — НПВП + инфликсимаб (ИНФ); 18 (20%) пациентов систематически не лечились и были исключены из исследования. Контрольную группу составили 45 практически здоровых добровольцев (32 мужчины и 13 женщин); обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой снижены физические и психологические показатели КЖ ($p < 0,001$). КЖ больных АС ухудшается по мере нарастания воспалительной активности заболевания, функциональных ограничений, суставных проявлений и энтезитов. Коксит, выявленный у 76,7% пациентов, оказывает неблагоприятный эффект на шкалу ролевого физического функционирования. Статистически значимого влияния социально-демографических факторов на КЖ пациентов с АС не установлено. Показатели КЖ были выше у пациентов, принимающих ИНФ в комбинации с НПВП.

При оценке влияния проводимой медикаментозной терапии на КЖ у пациентов, принимающих СУЛЬФ, в сравнении с контрольной группой, отмечены статистически значимо худшие показатели по всем шкалам опросника SF-36 ($p < 0,001$). У пациентов, которые принимали только НПВП, показатели КЖ также были хуже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У больных, получающих ИНФ+НПВП, ряд параметров КЖ по данным опросника SF-36 оказался сопоставим с соответствующими показателями КЖ в группе практически здоровых людей.

Таким образом, пациенты с АС имеют значительно более низкие физические и психологические показатели КЖ, чем здоровые люди. Ухудшение КЖ отмечается по мере нарастания воспалительной активности АС и функциональных ограничений. Влияния социально-демографических факторов на КЖ пациентов с АС не выявлено. Терапия ИНФ в сочетании с НПВП обеспечивало более высокое КЖ больных АС, чем другие виды лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; качество жизни.

Для ссылки: Кузнецова НА, Колотова ГБ. Влияние особенностей течения заболевания и проводимой терапии на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):32–37.

IMPACT OF THE SPECIFIC FEATURES OF DISEASE COURSE AND THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Kuznetsova N.A.¹, Kolotova G.B.^{1,2}

Objective: to investigate the impact of specific features of the course of ankylosing spondylitis (AS), sociodemographic factors, and therapy on quality of life (QL) in patients with this disease.

Subjects and methods. The results of studying QL (with the SF-36 questionnaire) in 90 adult patients with AS versus 45 healthy individuals (a control group) were presented. Within 6 months before study inclusion, 30 patients with AS received only nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); 27 — NSAIDs + sulfasalazine (SULF), 15 — NSAIDs + infliximab (INF); 18 (20%) patients were not systematically treated and were excluded from the study. A control group comprised 45 apparently healthy volunteers (32 men and 13 women); both groups were matched for gender and age.

Results and discussion. The patients with AS were found to have lower physical and psychological QL scores than the controls ($p < 0.001$). In those with AS, QL worsened as the inflammatory disease activity, functional limitations, articular manifestations and enthesitis increased. Coxitis detected in 76.7% of the patients had a negative effect on role-physical functioning. The sociodemographic factors were not found to have a statistically significant influence on QL in the patients with AS. The QL scores were higher in the patients taking INF in combination with NSAIDs. Evaluation of the impact of performed drug therapy on QL in the patients receiving SULF versus the controls revealed statistically significant worse scores in all the scales of the SF-36 questionnaire ($p < 0.001$). In the patients who had NSAIDs only, the QL scores were also worse than those in the control group ($p < 0.001$). According to the data of the SF-36 questionnaire, a number of QL scores in the patients receiving INF + NSAIDs proved to be similar in the apparently healthy individuals.

Thus, the patients with AS have considerably lower physical and psychological QL scores than the healthy people. QL worsens as the inflammatory activity of AS and functional limitations increase. No influence of sociodemographic factors on QL was found in the patients with AS. Therapy with INF in combination with NSAIDs ensured higher QL in these patients than did other treatments.

Key words: ankylosing spondylitis; quality of life.

For reference: Kuznetsova NA, Kolotova GB. Impact of the specific features of disease course and therapy on quality of life in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):32–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-32-37>

Анкилозирующий спондилит (АС) остается основной формой воспалительных заболеваний позвоночника. Распространенность АС среди населения составляет от 0,1 до 1,8% [1, 2]. Социальное значение АС определяется началом болезни в молодом возрасте (пик заболеваемости приходится на 15–30 лет), неуклонным прогрессированием и ранней инвалидизацией в наиболее трудоспособном возрасте [2].

В последние годы внимание ревматологов привлекает вопрос изучения качества жизни (КЖ) пациентов, страдающих хронической костно-суставной патологией, которая сопровождается болями, функциональными нарушениями, психологическими проблемами и социальными ограничениями, а также потребностью в длительной медикаментозной терапии [3–7]. КЖ является интегральным показателем, отражающим степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [8], а оценка взаимосвязи показателей КЖ и клинических параметров позволяет получить дополнительную информацию о течении заболевания и эффективности применяемой медикаментозной терапии [9–11].

У пациентов с АС вопрос влияния заболевания на различные составляющие КЖ практически не изучен. В иностранной литературе представлены лишь единичные исследования с различными методологическими подходами и противоречивыми результатами [12–15]. Вместе с тем знание проблем физической, психологической, социальной адаптации у пациентов, страдающих АС, позволит оптимизировать лечебные и реабилитационные мероприятия.

Целью исследования явилось изучение влияния особенностей течения АС, социально-демографических факторов и проводимой терапии на КЖ пациентов.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе городского ревматологического центра МАУ «ГКБ №40» г. Екатеринбурга в период с 2009 по 2010 г. Основную группу составили 90 пациентов с АС. Критериями включения в исследование являлись: получение информированного согласия на участие в исследовании; достоверный диагноз АС в соот-

ветствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984). Критерий исключения из исследования — наличие тяжелой сопутствующей хронической соматической патологии, не контролируемой медикаментозным лечением. Основные характеристики группы представлены в табл. 1.

В течение 6 мес до включения в исследование 30 пациентов с АС получали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 27 — НПВП + сульфасалазин (СУЛЬФ), 15 — НПВП + инфликсимаб (ИНФ). 18 (20%) пациентов систематически не лечились и были исключены из исследования.

Контрольную группу составили 45 практически здоровых добровольцев (32 мужчины и 13 женщин); обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилась рентгенография крестцово-подвздошных сочленений, тазобедренных суставов (ТБС), позвоночника, ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС, лабораторное определение маркеров активности воспаления (СОЭ, уровня С-реактивного белка) и тестирование на HLA-B27. В качестве инструмента определения активности использовался индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [16], функциональное состояние пациентов определялось по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [16]. Регистрировалась интенсивность боли в позвоночнике по числовой ранговой шкале (ЧРШ). Учитывалась ночная и дневная боль, а также общая оценка активности заболевания пациентом.

Для оценки подвижности всех отделов позвоночника использовался метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [16], поражения энтезисов — индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [16]. Оценка КЖ проводилась по русскоязычной версии опросника MOS SF-36 [9], разработанного на основе исследования Medical Outcomes Study (MOS) в США [17]. Опросник состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), интенсивность боли (ИБ), общее здоровье (ОЗ), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 мм, и более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Шкалы объединяются в два показателя: физический компонент здоровья (ФКЗ), включающий ФФ, РФФ, ИБ, ОЗ, и психологический компонент здоровья (ПКЗ), включающий ПЗ, РЭФ, СФ, ЖА. Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 6.1 (Stat Soft, США). Большинство показателей анализируемой группы характеризовались распределением, отличным от нормального, в связи с чем результаты представлены в виде медианы с указанием размаха значений от 25-го до 75-го перцентиля — Ме [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение двух групп количественных признаков с распределением, отличным от нормального, с равной дисперсией, проводилось с помощью критерия Манна–Уитни (U). С целью выявления корреляции определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Статистически значимой считалась разница показателей при $p < 0,05$.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных АС

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
женский	20 (22,2)
мужской	70 (77,8)
HLA-B27, n (%):	
есть	84 (93,4)
нет	2 (2,2)
не определяли	4 (4,4)
Возраст пациентов, годы*	43 [34; 48]
Возраст дебюта, годы*	25,5 [20; 30]
Длительность болезни, годы*	15,5 [9; 22]
Степень активности по BASDAI, баллы*	5 [3,6; 6,4]
Функциональный индекс BASFI, баллы*	3,5 [1,9; 6,5]
Метрологический индекс BASMI, баллы*	5,8 [5,0; 6,8]
Поражение энтезисов, индекс MASES*	3 [2; 9]

Примечание. * — приведены медиана [25-й; 75-й перцентили].

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были изучены показатели КЖ по данным опросника SF-36 у пациентов с АС в сравнении с контрольной группой. Выборка больных АС отличалась от контрольной группы значимо худшими показателями КЖ как по физическому, так и по психологическому компоненту ($p < 0,001$; табл. 2).

Наиболее низкий показатель, отражающий психологический компонент, был получен у пациентов основной группы по шкале РЭФ, предполагающей оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Эти данные указывают на то, что у больных АС эмоциональное состояние значительно ограничивает повседневную активность. Полученные нами результаты не противоречат проведенному ранее исследованию R. Rugele и соавт. на выборке с АС [12].

На втором этапе исследования проанализированы факторы, обуславливающие ухудшение КЖ у больных АС. В результате проведения корреляционного анализа установлены значимые отрицательные корреляционные связи между всеми показателями КЖ и индексом активности BASDAI у пациентов основной группы (табл. 3), что свидетельствует о выраженном негативном влиянии активности воспалительного процесса на физический и психологический компоненты КЖ. Аналогичные статистически значимые корреляции выявлены у пациентов с АС между функциональным индексом BASFI и всеми шкалами опросника SF-36 ($p < 0,001$). При этом наиболее сильная отрицательная корреляционная связь отмечена между BASFI и шкалой ФФ ($R = -0,68$; $p < 0,001$), что представляется достаточно закономерным: чем больше ограничение двигательной функции позвоночника, тем хуже оценка физической активности пациентом. Статистически значимые отрицательные корреляционные связи установлены также между метрولوجическим индексом BASMI, индексом поражения энтезисов MASES и шкалами КЖ пациентов, при этом также наиболее выраженные со шкалой ФФ ($R = -0,47$; $p < 0,001$ и $R = -0,34$; $p < 0,001$ соответственно). Это позволяет предполагать, что по мере нарастания активности воспалительного процесса, прогрессирования функциональных ограничений со стороны позвоночника, вовлечения в воспалительный процесс энтезисов КЖ пациентов с АС будет ухудшаться по всем составляющим его компонентам. Сходные тенденции отмечались и другими авторами [12–14].

Активность спондилита, помимо индекса BASDAI, определялась у исследованных больных АС с помощью показателей боли в позвоночнике по числовой ранговой шкале (ЧРШ; ночная и дневная боль). Отмечались статистически значимые отрицательные корреляционные связи между выраженностью ночной боли в позвоночнике и показателями физического и психологического компонентов КЖ (табл. 4).

Выраженность боли в течение дня также коррелировала со всеми шкалами КЖ, причем наиболее тесные корреляционные связи отмечены со шкалой ФФ ($R = -0,45$; $p < 0,001$). Аналогичный характер продемонстрировали

Таблица 2 Показатели КЖ больных АС, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель шкалы опросника SF-36	Группа больных АС (n=90)	Контрольная группа (n=45)
ФФ	65,0 [45,0; 80,0]	95,0 [90,0; 95,0]
РФФ	25,0 [15,0; 50,0]	87,0 [75,0; 88,0]
ИБ	41,0 [22,0; 42,0]	62,0 [51,0; 62,0]
ОЗ	40,0 [25,0; 50,0]	55,0 [45,0; 62,0]
ЖА	45,0 [30,0; 60,0]	75,0 [65,0; 80,0]
СФ	50,0 [37,5; 75,0]	75,0 [75,0; 87,5]
РЭФ	33,3 [0; 100,0]	87,0 [86,0; 88,0]
ПЗ	56,0 [44,0; 72,0]	80,0 [68,0; 84,0]

Примечание. $p < 0,001$ во всех случаях.

Таблица 3 Коэффициенты корреляции (R) между показателями шкал опросника SF-36 и индексами BASDAI, BASFI, BASMI, MASES

Показатель шкалы опросника SF-36	BASDAI	BASFI	BASMI	MASES
ФФ	-0,57***	-0,68***	-0,47***	-0,34***
РФФ	-0,46***	-0,56***	-0,20	-0,39***
ИБ	-0,59***	-0,58***	-0,28*	-0,29**
ОЗ	-0,54***	-0,49***	-0,25*	-0,23*
ЖА	-0,50***	-0,56***	-0,24*	-0,33*
СФ	-0,55***	-0,49***	-0,22*	-0,31
РЭФ	-0,37***	-0,38***	-0,26*	-0,21
ПЗ	-0,48***	-0,40***	-0,11	-0,23*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. R – ранговая корреляция Спирмена.

Таблица 4 Коэффициенты корреляции (R) между показателями шкал опросника SF-36 и интенсивностью болевого синдрома

Показатель шкалы опросника SF-36	Ночная боль в позвоночнике (ЧРШ), баллы	Боль в позвоночнике в течение дня (ЧРШ), баллы	Глобальная оценка активности (ЧРШ), баллы
ФФ	-0,39***	-0,45***	-0,51***
РФФ	-0,36***	-0,43***	-0,49***
ИБ	-0,56***	-0,47***	-0,49***
ОЗ	-0,27**	-0,42***	-0,47***
ЖА	-0,26*	-0,38**	-0,48***
СФ	-0,41**	-0,43***	-0,44***
РЭФ	-0,19	-0,22*	-0,36***
ПЗ	-0,23*	-0,29*	-0,39***

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; R – ранговая корреляция Спирмена.

Таблица 5 Показатели КЖ больных АС при наличии коксита, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель шкалы опросника SF-36	Группа АС с кокситом (n=69)	Группа АС без коксита (n=21)	p
ФФ	60,0 [40,0; 75,0]	75,0 [50,0; 90,0]	0,07
РФФ	10,0 [5,0; 25,0]	25,0 [25,0; 75,0]	0,01
ИБ	41,0 [22,0; 42,0]	41,0 [32,0; 41,0]	0,85
ОЗ	40,0 [25,0; 50,0]	40,0 [30,0; 50,0]	0,83
ЖА	45,0 [30,0; 55,0]	55,0 [35,0; 65,0]	0,32
СФ	50,0 [37,5; 75,0]	62,5 [37,5; 75,0]	0,17
РЭФ	33,0 [0; 100,0]	66,6 [33,3; 100,0]	0,16
ПЗ	56,0 [44,0; 72,0]	56,0 [44,0; 72,0]	0,57

корреляционные связи между общей оценкой активности заболевания пациентом и физическим компонентом КЖ ($R=-0,51$; $p<0,001$), общей оценкой активности заболевания пациентом и показателями психологического здоровья ($R=-0,48$; $p<0,001$). Нельзя не учитывать, что «хроническая боль — это больше, чем физический симптом. Ее постоянное присутствие имеет множество проявлений, включая поглощенность пациента болью; ограничение личной, социальной и профессиональной деятельности; деморализацию и аффективные расстройства; использование большего количества медикаментов и частое обращение за медицинской помощью, когда в целом человек сжигается с ролью больного» [18]. Формирующаяся сложная психофизиологическая модель поведения у пациента АС с хронической болью ухудшает такие показатели психологического компонента КЖ, как шкала СФ ($R=0,43$; $p<0,001$) и, в меньшей степени, шкала ЖА ($R=-0,38$; $p<0,01$).

Одним из основных факторов неблагоприятного прогноза при серонегативных спондилоартритах является коксит [19–21]. Для оценки влияния поражения ТБС на КЖ мы разделили пациентов основной группы на две подгруппы: первую составили 69 (76,7%) больных АС с признаками коксита, вторую — 21 (23,3%) пациент без коксита. В табл. 5 представлены сравнительные данные параметров КЖ у больных АС с кокситом и без поражения ТБС. Нами установлено негативное влияние коксита на физический компонент КЖ, при этом наиболее неблагоприятный эффект коксит оказывает на шкалу РФФ ($p=0,01$). Статистически значимых изменений шкал психологического компонента КЖ у пациентов с АС с кокситом в сравнении с подгруппой больных без коксита не выявлено ($p>0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют

о прогрессирующем ухудшении физического компонента КЖ больных АС при вовлечении в воспалительный процесс ТБС. Подобных исследований в доступной литературе мы не встретили.

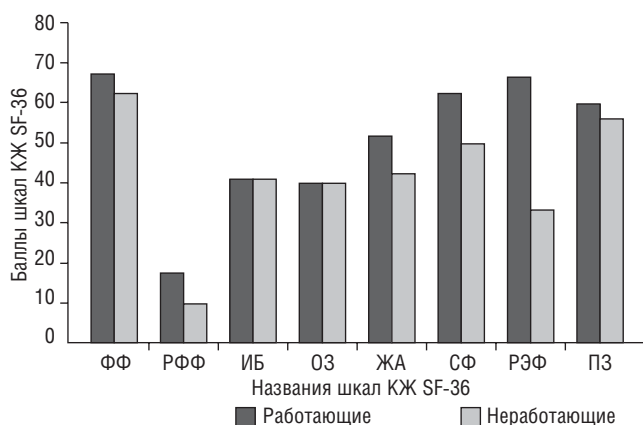
При поражении периферических суставов (коленных и голеностопных) имело место статистически значимое снижение показателей ФФ — 52,5 [37,5; 70,0] и 70,0 [50,0; 80,0] мм соответственно ($p<0,05$), ОСЗ — 36,5 [72,0; 22,0] и 40,0 [35,5; 55,5] мм ($p=0,01$), а также снижались показатели ПЗ — 56,0 [36,0; 64,0] и 62,0 [48,0; 76,0] мм ($p<0,05$). Продолжая поиск причин, оказывающих влияние на изменение КЖ больных АС, мы изучили корреляционные связи между социально-демографическими факторами (пол, возраст, семейный статус, образование и трудовая занятость) и параметрами КЖ пациентов. Мы не обнаружили достоверных различий в КЖ у мужчин и женщин, больных АС ($p>0,05$), негативное влияние данного заболевания на КЖ у них носило однотипный характер. Ранее сообщалось, что при ревматоидном артрите (РА) у женщин отмечается более значительное снижение КЖ, чем у мужчин [22]. Согласно результатам исследований КЖ при РА в рамках многоцентрового проекта МИРАЖ, мужчины имели лучшие показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36, чем женщины ($p<0,001$) [6].

Возраст, уровень образования и семейный статус у наших больных не оказывали существенного влияния на КЖ ($p>0,05$).

Не влияла на КЖ и трудовая занятость больных АС (см. рисунок).

Прослеживается лишь тенденция к наличию связи между СФ и трудовой занятостью ($p=0,06$). Результаты представленных в литературе единичных исследований по влиянию социально-демографических факторов на КЖ больных АС имеют противоречивый характер. Так, R. Rugiene и соавт. [12] не обнаружили взаимосвязи между половой принадлежностью, уровнем образования, трудоспособностью и КЖ при АС. Другие авторы считают, что трудовой статус является важной независимой внешней детерминантой физического, но не психического компонента КЖ [23, 24]. Возможно, в основе отсутствия связи между КЖ и трудовой занятостью обследованных нами пациентов лежат ориентация больных АС на оформление группы инвалидности, а также психологические особенности, что требует дальнейшего изучения.

При оценке влияния проводимой медикаментозной терапии на КЖ у пациентов, принимающих СУЛЬФ, в сравнении с контрольной группой, отмечены статистически значимо худшие показатели по всем шкалам SF-36



КЖ больных АС в зависимости от трудовой занятости

Таблица 6 Показатели КЖ больных АС, получающих терапию ИНФ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель шкалы опросника SF-36	Больные АС, принимающие ИНФ (ремикейд) (n=15)	Контрольная группа (n=45)	p
ФФ	80,0 [60,0; 85,0]	95,0 [90,0; 95,0]	<0,01
РФФ	75,0 [25,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	<0,01
ИБ	52,0 [41,0; 62,0]	62,0 [51,0; 62,0]	>0,05
ОЗ	40,0 [35,0; 52,0]	55,0 [45,0; 62,0]	>0,05
ЖА	55,0 [40,0; 65,0]	75,0 [65,0; 80,0]	<0,001
СФ	75,0 [37,5; 87,5]	75,0 [75,0; 87,5]	>0,05
РЭФ	66,6 [0,0; 100,0]	87,0 [86,0; 88,0]	<0,05
ПЗ	72,0 [60,0; 76,0]	80,0 [68,0; 84,0]	>0,05

($p < 0,001$). У пациентов, которые принимали только НПВП, показатели КЖ также были хуже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У больных, получающих ИНФ+НПВП, ряд параметров КЖ по данным опросника SF-36 оказались сопоставимы с соответствующими показателями КЖ в группе практически здоровых людей (ИБ, ОЗ, СФ и ПЗ; $p > 0,05$; табл. 6).

Выводы

1. Пациенты с АС имеют значительно более низкие физические и психологические показатели КЖ, чем здоровые люди.

2. Ухудшение КЖ отмечается по мере нарастания воспалительной активности АС и функциональных ограничений.

3. Влияния социально-демографических факторов на КЖ пациентов с АС не выявлено.

4. Терапия ИНФ в сочетании с НПВП обеспечивала более высокое КЖ больных АС, чем другие виды лечения.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы кандидатской диссертации «Влияние особенностей течения заболевания и психосоциальных факторов на качество

жизни больных анкилозирующим спондилитом», государственный регистрационный номер 01201366744, утвержденной Ученым советом Уральского государственного медицинского университета от 19 ноября 2010 г.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование было представлено в виде стендового доклада на VI Съезде ревматологов России 14–17 мая 2013 г., Москва, и тезисов на II Евразийском конгрессе ревматологов 20–23 мая 2014 г., Москва.

Благодарность

Авторы выражают благодарность главному врачу МАУ «ГКБ №40» А.И. Прудкову за возможность проведения исследования на группе пациентов, наблюдающихся в ревматологическом центре.

ЛИТЕРАТУРА

- Weisman MH, van der Heijde DD. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. Philadelphia: Mosby; 2006.
- Бадюкин ВВ. Симптом-модифицирующая терапия идиопатического анкилозирующего спондилоартрита. Русский медицинский журнал. 2004;12(6):433–6 [Badokin VV. Symptom-modifying therapy for idiopathic ankylosing spondylitis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(6):433–6 (In Russ.).]
- Андрианова ИА, Амирджанова ВН, Кричевская ОА и др. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;(2):11–7 [Andrianova IA, Amirdjanova VN, Krichevskaya OA, et al. Comprehensive assessment of quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):11–7 (In Russ.).]
- Елисеев МС, Мукагова МВ, Барскова ВГ. Качество жизни больных подагрой. Современная ревматология. 2011;(4):35–7. [Eliseyev MS, Mukagova MV, Barskova VG. Quality of life in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;(4):35–7. DOI: 10.14412/1996-7012-2011-695]
- Цапина ТН, Эрдец ШФ, Сизкова КШ. Качество жизни больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2004;(2):20–2. [Tsapina TN, Erdes ShF, Sizkova KSh. Quality of life of patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(2):20–2 (In Russ.).]
- Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008;(1):36–48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1):36–48 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2008-852]
- Амирджанова ВН, Климова НВ, Горячев ДВ и др. Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данные Российского регистра). Научно-практическая ревматология. 2008;(6):64–9 [Amirdjanova VN, Klimova NV, Goryachev DV, et al. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-B cell therapy (results of international studies and Russia registry). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(6):64–9 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2008-492]

8. Weissler JC. Syndromes of severe asthma. *Am J Med Sci*. 2000;319(3):166–76. DOI: 10.1097/00000441-200003000-00006
9. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: Олма-пресс; 2002. 314 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidance on Quality of Life Research in medicine]. Moscow: Olma-press; 2002. 314 p.]
10. Burness CB, Deeks ED. Adalimumab: in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Drugs*. 2012;72(18):2385–95. DOI: 10.2165/11470250-000000000-00000
11. Ertenli I, Ozer S, Apras SB, et al. Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):323–30. DOI: 10.1007/s00296-010-1616-x. Epub 2010 Nov 16.
12. Rugiene R, Kirdaite G, Grazuleviciute E, et al. The quality of life and functional ability in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Medica Lituanica*. 2008;15(2):99–103.
13. Mustur D, Vesovic-Potic V, Stanisavljevic D, et al. Assessment of functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Srp Arh Celok Lek*. 2009;137(9):524–28. DOI: 10.2298/SARH0910524M
14. Nas K, Cevic R, Bozkurt M, et al. Relationship between clinical findings, quality of life and functional disability related to disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Turk J Rheumatol*. 2011;26(1):29–37. DOI: 10.5606/tjr.2011.005
15. Turan Y, Duruöz MT, Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2007;27(10):895–9. DOI: 10.1007/s00296-007-0315-8
16. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl II):2–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018
17. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000. 150 p.
18. Данилов АБ. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль. Российский журнал боли. 2010;26(1):3–7 [Danilov AB. Biopsychosocial model, and chronic pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2010;26(1):3–7 (In Russ.).]
19. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1883–7.
20. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологическое сопоставление. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):8–12 [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):8–12 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2005-610
21. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):44–9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):44–9 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1272
22. Никитина НМ, Симонова ЯО, Ребров АП. Качество жизни больных ревматоидным артритом в Саратовском регионе. Клиническая медицина. 2007;(6):50–4 [Nikitina NM, Simonova YaO, Rebrov AP. Quality of life of Saratov region residents with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;(6):50–4 (In Russ.).]
23. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1033–9. DOI: 10.1136/ard.60.11.1033
24. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, van der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1178–84. DOI: 10.1136/ard.2002.004861

Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови

Ходырев В.Н.¹, Мартинчик А.Н.², Лесняк О.М.¹, Бекетова Н.А.²,
Коденцова В.М.², Кошелева О.В.², Вржесинская О.А.², Спиричев В.Б.²

¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;
²ФГБУ «Научно-исследовательский институт питания», Москва, Россия
¹620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²109240 Москва, Устьинский проезд, 2/14

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;
²Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia
¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028;
²2/14 Ustyinsky Proezd, Moscow 109240

Контакты:
Ходырев Виталий Николаевич;
vitalykhodyrev@yandex.ru

Contact:
Vitaly Khodyrev;
vitalykhodyrev@yandex.ru

Поступила 26.05.14

Целью исследования явилось изучение фактического потребления витаминов и кальция и обеспеченности ими при ревматоидном артрите (РА) на Среднем Урале.

Материал и методы. Методом «случай—контроль» сформировано 150 пар больных РА в возрасте $55,31 \pm 11,3$ года. Фактическое питание изучалось по частоте потребления пищевых продуктов в течение месяца с использованием анкеты. На основании полученных данных потребления пищи рассчитывали суточное потребление витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция. В 40% случайной выборки больных и у 68 (45%) человек в контроле определено содержание этих витаминов в плазме крови. В комплекс клинического обследования больных входили оценка общего состояния и суставного статуса, определение степени активности воспалительного процесса по DAS28, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, определение уровней трансаминаз, креатинина, электролитов, С-реактивного белка и ревматоидного фактора) и инструментальное обследование, включая электрокардиографию и рентгенографию суставов.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что фактическое питание больных РА по сравнению с контролем обеднено витаминами А, С, В₂. При РА выявлена недостаточная обеспеченность по витамину С, β-каротину, рибофлавиину и кальцию. Несовпадение между потреблением витаминов С, В₂ и β-каротина и их уровнем в плазме крови позволило предположить повышенную потребность в этих нутриентах при РА. Полученные нами данные подлежат детальному изучению, прежде всего это касается сопоставления потребления нутриентов и обеспеченности ими с важнейшими клиническими характеристиками РА: длительностью, прогрессированием и активностью, рентгенологической стадией и наличием ревматоидного фактора. Знание этих вопросов позволило бы, по нашему мнению, улучшить результаты базисной терапии и прогноз при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; витамины; потребление; обеспеченность.

Для ссылки: Ходырев В.Н., Мартинчик А.Н., Лесняк О.М. и др. Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):38–44.

PROVISION OF VITAMINS AND CALCIUM IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ESTIMATION OF INTAKE AND PLASMA CONCENTRATIONS

Khodyrev V.N.¹, Martinchik A.N.², Lesnyak O.M.¹, Beketova N.A.²,
Kodentsova V.M.², Kosheleva O.V.², Vrzhesinskaya O.A.², Spirichev V.B.²

Objective: to study the actual intake of vitamins and calcium and their provision in rheumatoid arthritis (RA) in the Middle Urals.

Subjects and methods. The case-control method was used to form 150 pairs of RA patients aged $55,31 \pm 11,3$ years. Their actual nutrition was studied from the frequency of food intake for a month, by applying a questionnaire. Based on the obtained food consumption data, the authors calculated the daily intake of vitamins А, В₂, С, Е, β-carotene, and calcium. The plasma levels of these factors were measured in 40% of the random patient sample and in 68 (45%) control persons. A complete clinical examination included the evaluation of patients' general health and articular status, inflammatory activity assessment with DAS28, laboratory tests (general blood and urine analyses, estimation of the levels of transaminases, creatinine, electrolytes, C-reactive protein, and rheumatoid factor), and instrumental examination, involving electrocardiography and joint X-ray.

Results and discussion. The study demonstrated that actual nutrition was depleted of vitamins А, С, and В₂ in the patients with RA as compared to the controls. Inadequate provision of vitamin С, β-carotene, riboflavin, and calcium was found in RA. The inconsistency between the consumption of vitamins С, В₂, and β-carotene and their plasma levels could suggest increased demands for these nutrients in RA. The findings should undergo detailed studies; first of all, this concerns the comparison of intake of the nutrients and their provision with the most important clinical characteristics of RA, such as duration, progression, activity, X-ray stage, and the presence of rheumatoid factor. The knowledge of these matters could, in our opinion, improve the results of therapy and prognosis in RA.

Key words: rheumatoid arthritis; vitamins; consumption; provision.

For reference: Khodyrev VN, Martinchik AN, Lesnyak OM, et al. Provision of vitamins and calcium in rheumatoid arthritis: Estimation of intake and plasma concentrations. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):38–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-38-44>

По современным представлениям, ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системным воспа-

лительным поражением внутренних органов [1]. РА страдает около 1% населения земного шара [2, 3], среди взрослого населения распространенность этого заболевания достигает 2%, а среди женщин 65 лет и старше — 5% [4].

Y. Alamanos и соавт. [3] отмечают ежегодный рост заболеваемости на 0,02–0,05%. В России, по данным эпидемиологического исследования, РА встречается у 0,61% населения [5]. Он приводит к ограничению способности к передвижению и самообслуживанию, физической, психологической и социальной дезадаптации [6], а также обуславливает чрезвычайно высокие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных.

Этиология РА до сих пор остается неизвестной, в связи с этим идет интенсивное изучение заболевания по многим направлениям. Не явился исключением и характер питания [7, 8] как возможный фактор, способствующий возникновению [9–12] или прогрессированию РА за счет недостаточного обеспечения микронутриентами антиоксидантной системы [13–17].

Особого внимания заслуживают исследования потребления и обеспеченности микронутриентами, которые влияют, непосредственно или косвенным путем, на конечные продукты окисления. Так, антиоксидантные свойства витаминов А, С, α -токоферола и β -каротина заключаются в ограничении окисления, которое катализируют свободные радикалы [13, 18, 19]. Витамин Е функционирует как физиологический антиоксидант при окислении липидов клеточной мембраны [20, 21]. Витамин С — основной компонент антиоксидантной системы, являющийся эндогенным антиоксидантом, способным препятствовать перекисному окислению липидов, ингибируя свободные радикалы в водной среде [14, 22]. Поскольку одним из основных признаков РА является околоуставной остеопороз, достаточно актуален вопрос потребления кальция при этом заболевании.

Данные литературы свидетельствуют о пристальном внимании исследователей к вопросам питания больных РА [7, 23, 24]. В предшествующих исследованиях было отчетли-

во показано недостаточное потребление и, как следствие, недостаточная обеспеченность при РА витаминами А, В₂, С, Е, β -каротином. Так, S.C. Bae и соавт. [17] описали низкое потребление указанных витаминов-антиоксидантов по сравнению с контролем; к аналогичным выводам пришли С. Касуги и соавт. [13] и S. Jaswal и соавт. [14]. Эти единичные исследования разбросаны по различным климатогеографическим зонам мира, влияющим на ассортимент продуктов в рационе питания местного населения, что в значительной степени затрудняет сравнение полученных результатов.

Целью нашего исследования явилось изучение фактического потребления и обеспеченности (по концентрации в плазме крови) витаминами и кальцием при РА на Среднем Урале.

Материал и методы

Фактическое питание с расчетом среднесуточного потребления витаминов и кальция изучали у больных РА и здоровых лиц, выявленных при дополнительной диспансеризации населения в рамках Национального проекта «Здоровье» (контроль). Методом «случай–контроль» для каждого больного РА подобрано здоровое лицо, идентичное по возрасту, полу и времени обследования (табл. 1); подбор завершен формированием 150 пар «больной РА — здоровый».

В комплекс клинического обследования больных входили: оценка общего состояния и суставного статуса, определение степени активности воспалительного процесса по DAS28, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, определение уровней трансаминаз, креатинина, электролитов, С-реактивного белка и ревматоидного фактора) и инструментальное обследование, включая электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию суставов. У всех больных диагноз РА верифицирован в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) [25].

Контроль для больных РА отбирался квалифицированным ревматологом из здоровых лиц, выявленных при дополнительной диспансеризации населения комиссией в составе терапевта, акушера-гинеколога, невролога, уролога, хирурга, офтальмолога, эндокринолога. В комплекс клинических исследований входили сбор анамнеза и жалоб, объективное обследование внутренних органов, осмотр и пальпация периферических лимфатических узлов, костно-мышечной системы, вен нижних конечностей, молочных желез и пальцевое исследование прямой кишки (по показаниям). В комплекс лабораторно-инструментальных исследований входили: определение содержания сахара в крови, клинические анализы крови и мочи, маммография, флюорография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование предстательной железы и при необходимости дополнительные методы исследования и консультации.

Исследование проводили методом анализа частоты потребления 67 групп и индивидуальных пищевых продуктов в течение месяца, предшествующего опросу, с использованием анкеты, разработанной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания». Данные опроса обрабатывались с помощью программы SRSS 8.0 (США), в которой был специально создан алгоритм для расчета и анализа индивидуального потребления пищи и конверсии данных о потреблении в величины потребления отдельных пищевых веществ [26]. На основании данных анализа рассчитывали суточное потребление витаминов А, В₂, С, Е, β -каротина и кальция.

В ходе исследования проводилось изучение фактического потребления витаминов А, В₂, С, Е, β -каротина

Таблица 1 Возрастно-половая характеристика и энергетическая ценность рациона питания больных РА и здоровых лиц в «копи-парах»

Признаки	РА (n=150)	Контрольная группа (n=150)	p
Пол, n (%):			
мужчины	29 (19,3)	29 (19,3)	—
женщины	121 (80,7)	121 (80,7)	—
Средний возраст в группе, годы, M $\pm$ SD:			
общая группа	55,31 $\pm$ 11,27	55,31 $\pm$ 11,27	—
мужчины	53,76 $\pm$ 11,78	53,76 $\pm$ 11,78	—
женщины	55,69 $\pm$ 11,17	55,69 $\pm$ 11,17	—
Индекс массы тела, кг/м ² , M $\pm$ SD:			
общая группа	25,46 $\pm$ 4,91	26,42 $\pm$ 3,9	0,063
мужчины	25,08 $\pm$ 4,96	25,61 $\pm$ 3,15	0,624
женщины	25,56 $\pm$ 4,91	26,61 $\pm$ 4,05	0,069
Энергетическая ценность рациона, ккал, M $\pm$ SD:			
общая группа	2244 $\pm$ 692	2735 $\pm$ 868	<0,001
мужчины	2535 $\pm$ 737	3116 $\pm$ 545	<0,001
женщины	2175 $\pm$ 665	2644 $\pm$ 907	<0,001
Обследование проведено в период, n (%):			
зимний	41 (27,3)	41 (27,3)	—
весенний	32 (21,3)	32 (21,3)	—
летний	35 (23,3)	35 (23,3)	—
осенний	42 (28,1)	42 (28,1)	—

и кальция в рационе питания больных РА в течение предшествующего месяца в сравнении с контролем, а также изучение связи фактического потребления витаминов и кальция с обеспеченностью этими нутриентами по их уровню в плазме крови у больных РА.

Критерии включения больных РА в исследование:

1. Достоверный РА согласно критериям ACR [25].
2. Регулярный прием базисного противовоспалительного препарата (метотрексат) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
3. Информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Прием препаратов, содержащих витамины А, В₂, С, Е, β-каротин и кальций, в течение 3 мес до начала исследования.
2. Сопутствующие заболевания печени и почек с нарушением их функции, сахарный диабет 1-го и 2-го типа.
3. Тяжелые аллергические реакции в анамнезе, в том числе на цитрусовые.

В основной группе больных РА случайным методом выделена 40% выборка, в которой определена концентрация в плазме крови витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция. Аналогичные исследования проведены и у 68 (45%) лиц контрольной группы, также отобранных случайным методом.

Общий анализ крови и мочи, определение уровней трансаминаз, креатинина крови, ревматоидного фактора, витамина С и ионизированного кальция осуществляли в клинико-диагностической лаборатории МУ «Городская больница №1» (г. Первоуральск). Концентрация витаминов А, В₂, Е, β-каротина исследовалась в лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания» (Москва).

Концентрацию аскорбиновой кислоты определяли методом визуального титрования реактивом Тильманса; ретинола, каротиноидов и суммы токоферолов — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; витамина В₂ — флуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим белком [27]. Уровень ионизированного кальция (Ca⁺⁺) в плазме крови (норма — 1,09–1,31 ммоль/л) определяли на аппарате ABL-505 фирмы Radiometr (Дания). При достаточной обеспеченности организма витаминами уровень витамина А в плазме крови находится в пределах 30–70 мкг/дл, β-каротина — >20,0 мкг/дл, витамина Е — 0,8–1,5 мг/дл, рибофлавина — 5–20 нг/мл, витамина С — 0,40–1,80 мг/дл [27, 28]. Лиц с уровнем витамина меньше нижней границы нормы считали недостаточно обеспеченными, а с уровнем менее 50% от нижней границы нормальных значений относили к категории с глубоким дефицитом. Забор крови для исследования проводили утром натощак.

Статистическую обработку полученных данных проводили с вычислением среднего арифметического (М), стандартного отклонения (SD), доверительного интервала для разности параметрических показателей (ДИ) и коэффициента линейной корреляции (г) Пирсона. Достоверными считали различия параметрических показателей при $p < 0,05$.

Исследование проводилось равномерно в течение календарного года в ревматологическом центре Западного управленческого округа Свердловской области (г. Первоуральск). Средний возраст больных РА и их здоровых копий был равен 55,31±11,3 года (мужчины — 53,76±11,78 года, женщины — 55,69±11,17 года), соотношение мужчин и женщин составило 1:4,2 (см. табл. 1).

Результаты

Результаты исследования больных РА показали, что индекс массы тела по Кетле был ниже у больных РА, однако статистически достоверных различий не обнаружено ($p = 0,063$). При исследовании энергетической ценности рациона питания обнаружено достоверное ($p < 0,001$) снижение этого показателя у больных РА по сравнению с контролем (см. табл. 1). Поэтому для уравнивания групп использовали оценку плотности потребления витаминов и кальция в расчете на 1000 ккал энергетической емкости рациона питания.

Фактическое питание больных РА показало (табл. 2), что среднее абсолютное потребление витамина А в сутки в течение предшествующего месяца достоверно отличалось от контрольных копий по группе в целом ($p < 0,001$) и отдельно у мужчин ($p = 0,013$) и женщин ($p < 0,001$). Среднее количество фактического потребления витамина А в основной группе было меньше на 36% по сравнению с контролем. Необходимо отметить, что в целом потребление витамина А в основной и контрольной группах было ниже рекомендуемой физиологической потребности взрослого населения в этом витамине [29]. При расчете плотности рациона на 1000 ккал (табл. 3) достоверно низкие различия в потреблении витамина А по сравнению с контрольной группой сохранились в основной группе ($p = 0,001$) за счет только женщин ($p = 0,002$). Концентрация витамина А в плазме крови больных РА ($50,45 \pm 18,47$ мкг/дл) не отличалась от контрольных копий ($54,09 \pm 14,72$ мкг/дл) и укладывалась в рекомендуемые нормы обеспеченности этим витамином (табл. 4) [27, 28], дефицит его определялся в единичных случаях. Корреляционной зависимости между потреблением витамина А и его концентрацией в плазме крови у больных РА не было обнаружено ($r = 0,029$; $p = 0,825$), как и в контрольной группе ($r = 0,189$; $p = 0,123$).

Абсолютное потребление β-каротина при РА ($6,39 \pm 4,93$ мг/сут) не было достоверно выше по сравнению с потреблением в контроле ($5,90 \pm 4,54$ мг/сут). При расчете нутриентной плотности на 1000 ккал появились достоверные различия ($p = 0,004$) в потреблении β-каротина (см. табл. 3) больными РА по сравнению со здоровыми лицами. Больные РА потребляли β-каротин ($2,83 \pm 1,89$ мг/сут) на 25,2% больше, чем здоровые лица ($2,26 \pm 1,48$ мг/сут). Вместе с тем при исследовании концентрации этого витамина в плазме крови (см. табл. 4) больных РА его средний уровень ($9,04 \pm 8,12$ мкг/дл) укладывался в рамки глубокого дефицита. Так, глубокий дефицит β-каротина наблюдался при РА у 81% больных. В контрольной группе уровень β-каротина в плазме крови не выходил за рамки нормальных значений ($23,87 \pm 15,66$ мкг/дл). Корреляционная зависимость концентрации β-каротина в плазме крови с его потреблением при РА была достоверно высокой — $r = 0,50$ ($p = 0,012$), а в контроле — $r = 0,71$ ($p < 0,001$).

Фактическое абсолютное потребление витамина Е при РА ($30,80 \pm 11,05$ мг/сут) не отличалось от контроля ($33,24 \pm 10,7$ мг/сут; $p = 0,054$), и укладывалось в рамки рекомендуемых норм потребления этого витамина [29]. При расчете плотности витамина Е на 1000 ккал (см. табл. 3) произошла инверсия показателей потребления этого витамина в основной ($13,82 \pm 3,72$ мг/сут) и контрольной ($13,01 \pm 3,74$ мг/сут; $p = 0,062$) группах. Концентрация витамина Е в плазме крови укладывалась в рекомендуемые нормы обеспеченности как в основной группе

Таблица 2 Уровень витаминов и кальция в рационе питания больных РА по сравнению с контрольной группой, М±SD

Витамины	РА (n=150)	Контрольная группа (n=150)	p	95% ДИ
Витамин А (норма – 0,8–1,0 мг/сут):**				
общая группа	0,48±0,52 (0,03–3,95)*	0,75±0,60 (0,04–3,83)	<0,001	От -0,401 до -0,144
мужчины	0,51±0,36 (0,06–1,44)	0,82±0,53 (0,10–2,02)	0,013	От -0,541 до -0,066
женщины	0,47±0,56 (0,03–3,95)	0,74±0,62 (0,04–3,83)	<0,001	От -0,414 до -0,116
Витамин Е (токоферолы; норма – 15 мг/сут):**				
общая группа	30,80±11,05 (4,64–69,87)	33,24±10,7 (12,65–83,59)	0,054	От -4,901 до 0,036
мужчины	32,46±9,87 (11,24–58,76)	35,39±8,15 (21,43–55,95)	0,222	От -7,696 до 1,826
женщины	30,41±11,32 (4,64–69,87)	32,72±11,20 (12,65–83,59)	0,111	От -5,165 до 0,537
β-Каротин (норма – 5 мг/сут):**				
общая группа	6,39±4,93 (0,80–19,95)	5,90±4,54 (0,50–24,35)	0,377	От -0,592 до 1,562
мужчины	6,91±5,08 (1,50–19,95)	5,56±3,31 (1,76–17,56)	0,281	От -1,133 до 3,835
женщины	6,26±4,93 (0,80–19,48)	5,98±4,80 (0,50–24,35)	0,651	От -0,928 до 1,483
Кальций (норма – 1000 мг/сут):**				
общая группа	819,7±420,2 (233,7–2274,1)	1149,0±402,7 (290,5–2613,9)*	<0,001	От -422,6 до -235,5
мужчины	855,4±362,08 (338,2–1900,0)	1183±267,65 (522,7–1656,2)	<0,001	От -495,0 до -160,0
женщины	811,2±433,9 (233,7–2274,1)	1124,0±429,34 (290,5–2613,9)	<0,001	От -422,7 до -202,9
Аскорбиновая кислота (норма – 70–80 мг/сут):**				
общая группа	108,20±62,52 (31,75–481,52)	149,60±82,59 (29,38–539,35)	<0,001	От -58,00 до -24,71
мужчины	125,10±91,36 (40,19–481,52)	164,90±65,18 (38,96–369,28)	0,061	От -81,55 до 1,94
женщины	104,20±53,11 (31,75–283,35)	145,90±86,07 (29,38–539,35)	<0,001	От -59,84 до -23,62
Рибофлавин (витамин В ₂ ; норма – 1,8 мг/сут):**				
общая группа	1,22±0,53 (0,32–2,97)	1,63±0,56 (0,48–4,49)	<0,001	От -0,529 до -0,280
мужчины	1,32±0,54 (0,52–2,97)	1,79±0,36 (0,99–2,32)	<0,001	От -0,711 до -0,231
женщины	1,20±0,53 (0,32–2,84)	1,59±0,60 (0,48–4,49)	<0,001	От -0,532 до -0,246

Примечание. * – в скобках указан размах колебаний полученных результатов (здесь и в табл. 3, 4); ** – нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах в России (МР 2.3.1.2432–08).

(1,08±0,40 мг/дл), так и в контрольной (1,20±0,40 мг/дл) [27, 28]. Дефицит витамина Е в единичных случаях наблюдался как в группе больных РА, так и в контроле. Обнаружена обратная корреляционная связь между потреблением и концентрацией этого витамина в плазме крови у больных РА ($r=-0,014$; $p=0,917$), а в контроле – прямая достоверная корреляция ($r=0,34$; $p=0,005$).

Фактическое потребление аскорбиновой кислоты (см. табл. 2) при РА (108,20±62,52 мг/сут) было на 27,7% ниже по сравнению с контрольной группой (149,60±82,59 мг/сут; $p<0,001$). Расчет плотности на 1000 ккал (см. табл. 3) показал аналогичную картину, сохранился достоверно ($p<0,05$) более низкий уровень потребления аскорбиновой кислоты при РА. Исследование концентрации ви-

Таблица 3 Уровень витаминов и кальция в рационе питания больных РА по сравнению с контрольной группой в расчете на 1000 ккал, М±SD

Витамины	РА (n=150)	Контрольная группа (n=150)	p	95% ДИ
Витамин А:				
общая группа	0,21±0,21 (0,02–1,87)	0,30±0,23 (0,02–1,24)	0,001	От -0,143 до -0,043
мужчины	0,20±0,137 (0,03–0,54)	0,29±0,214 (0,04–0,77)	0,066	От -0,183 до 0,006
женщины	0,21±0,228 (0,02–1,87)	0,30±0,235 (0,02–1,24)	0,002	От -0,153 до -0,036
Витамин Е (токоферолы):				
общая группа	13,82±3,72 (3,88–25,22)	13,01±3,74 (7,55–30,93)	0,062	От -0,041 до 1,653
мужчины	12,97±2,761 (6,62–17,62)	12,01±3,452 (7,55–25,49)	0,248	От -0,685 до 2,604
женщины	14,02±3,895 (3,88–25,22)	13,25±3,773 (7,68–30,93)	0,120	От -0,202 до 1,741
β-Каротин:				
общая группа	2,83±1,89 (0,47–9,65)	2,26±1,48 (0,29–8,28)	0,004	От 0,183 до 0,955
мужчины	2,59±1,879 (0,62–8,26)	1,86±1,071 (0,72–5,49)	0,076	От -0,077 до 1,532
женщины	2,89±1,895 (0,47–9,65)	2,36±1,551 (0,29–8,28)	0,018	От 0,092 до 0,970
Кальций:				
общая группа	357,4±130,24 (116,5–777,4)	450,4±145,96 (177,1–1016,9)	<0,001	От -124,4 до -61,6
мужчины	335,3±94,239 (161,6–486,0)	406,4±138,05 (177,1–927,8)	0,026	От -133,3 до -8,943
женщины	362,7±137,27 (116,5–777,4)	461,0±146,38 (195,3–1016,9)	<0,001	От -134,20 до -62,32
Аскорбиновая кислота:				
общая группа	47,35±18,57 (16,64–133,7)	58,48±29,76 (12,81–184,28)	<0,001	От -16,77 до -5,49
мужчины	46,95±22,04 (16,91–96,37)	56,04±22,44 (12,81–103,84)	0,125	От -20,79 до 2,61
женщины	47,45±17,74 (16,64–133,7)	59,06±31,32 (13,58–184,28)	<0,001	От -18,06 до -5,17
Рибофлавин (витамин В ₂):				
общая группа	0,54±0,142 (0,24–1,04)	0,64±0,186 (0,21–1,38)	<0,001	От -0,136 до -0,061
мужчины	0,52±0,119 (0,25–0,71)	0,61±0,178 (0,28–1,19)	0,019	От -0,175 до -0,016
женщины	0,54±0,147 (0,24–1,04)	0,64±0,188 (0,21–1,38)	<0,001	От -0,142 до -0,057

Таблица 4 Уровень витаминов и кальция в плазме крови больных РА по сравнению с контрольной группой, М±SD

Витамины	РА (n=61)	Контрольная группа (n=68)	p	95% ДИ
Витамин А (норма – 30–70 мкг/дл):*				
общая группа	50,45±18,47 (10,70–96,50)	54,09±14,72 (27,90–93,40)	0,216	От -9,435 до 2,151
мужчины	54,56±12,95 (27,1–74,50)	60,53±17,24 (36,40–92,90)	0,306	От -17,72 до 5,777
женщины	49,11±19,88 (10,70–96,50)	52,57±13,81 (27,90–93,40)	0,306	От -10,14 до 3,217
Витамин Е (токоферолы; норма – 0,8–1,5 мг/дл):*				
общая группа	1,08±0,40 (0,33–2,40)	1,20±0,40 (0,50–2,26)	0,074	От -0,265 до 0,012
мужчины	0,88±0,29 (0,46–1,45)	1,07±0,36 (0,58–1,85)	0,118	От -0,450 до 0,054
женщины	1,14±0,41 (0,33–2,40)	1,23±0,40 (0,50–2,26)	0,262	От -0,252 до 0,069
β-Каротин (норма – >20 мкг/дл):*				
общая группа	9,04±8,12 (0,60–40,80)	23,87±15,66 (1,50–67,70)	<0,001	От -19,26 до -10,41
мужчины	4,81±4,04 (0,60–13,30)	26,48±18,77 (1,50–65,80)	<0,001	От -31,87 до -11,48
женщины	10,42±8,65 (1,20–40,80)	23,26±14,97 (3,30–67,70)	<0,001	От -17,8 до -7,88
Кальций (Са ⁺⁺ ; норма – 1,09–1,31 ммоль/л):*				
общая группа	1,01±0,06 (0,77–1,16)	1,12±0,09 (0,91–1,33)	<0,001	От -0,130 до -0,075
мужчины	1,02±0,05 (0,89–1,12)	1,08±0,06 (0,96–1,24)	0,014	От -0,106 до -0,013
женщины	1,01±0,07 (0,77–1,16)	1,13±0,09 (0,91–1,33)	<0,001	От -0,146 до -0,081
Аскорбиновая кислота (норма – 0,4–1,8 мг/дл):*				
общая группа	0,37±0,19 (0,04–0,83)	0,74±0,30 (0,14–1,45)	<0,001	От -0,465 до -0,286
мужчины	0,28±0,18 (0,04–0,54)	0,80±0,23 (0,44–1,12)	<0,001	От -0,680 до -0,358
женщины	0,40±0,19 (0,08–0,83)	0,73±0,32 (0,14–1,45)	<0,001	От -0,439 до -0,228
Рибофлавин (витамин В ₂ ; норма – 5–20 нг/мл):*				
общая группа	4,12±2,10 (0,30–10,60)	8,61±6,48 (0,30–36,40)	<0,001	От -6,375 до -2,605
мужчины	5,36±2,61 (1,4–10,60)	8,22±7,13 (0,30–26,00)	0,180	От -7,139 до 1,409
женщины	3,75±1,80 (0,30–8,10)	8,66±6,38 (1,90–36,40)	<0,001	От -7,054 до -2,759

Примечание. * – нормальные значения взяты из источника [27].

тамина С в плазме крови показало достоверное ($p<0,001$) его снижение в основной группе ($0,37\pm0,19$ мг/дл) по сравнению с контролем ($0,74\pm0,30$ мг/дл). Дефицит этого витамина при РА определялся в 69% случаев. Более того, средний уровень витамина С при РА не укладывался в рамки рекомендуемых норм обеспеченности витамином С [28]. Прямой корреляционной связи между потреблением и концентрацией витамина С в плазме крови у больных РА не прослеживалось ($r=0,11$; $p=0,423$), в отличие от контроля ($r=0,46$; $p<0,001$).

Фактическое потребление рибофлавина при РА ($1,22\pm0,53$ мг/сут) было достоверно ниже ($p<0,001$) потребления этого витамина в контрольной группе ($1,63\pm0,56$ мг/сут; см. табл. 2). Потребление витамина В₂ при РА по сравнению с контролем было на 25% меньше. При расчете плотности рациона питания этим витамином (см. табл. 3) достоверность результатов по сравнению с контролем сохранилась как у мужчин ($0,52\pm0,12$ и $0,61\pm0,18$ мг/сут соответственно; $p=0,019$), так и у женщин ($0,54\pm0,15$ и $0,64\pm0,19$ мг/сут соответственно; $p<0,001$). Концентрация рибофлавина при РА ($4,12\pm2,1$ нг/мл) определялась как достоверно более низкая ($p<0,001$), чем в контроле ($8,61\pm6,48$ нг/мл). Недостаточная обеспеченность этим витамином обнаружена у 67,8% больных РА. Более того, выявлен достоверный уровень вероятности прямой корреляции при РА ($r=0,36$; $p=0,005$) и в контроле ($r=0,47$; $p<0,001$).

Фактическое среднесуточное потребление кальция при РА ($819,7\pm420,2$ мг/сут; $p<0,001$) было на 28,7% меньше, чем в контроле ($1149,0\pm402,7$ мг/сут; см. табл. 2). При расчете нутриентной плотности достоверность результатов по сравнению с контролем сохранилась в равной степени у мужчин ($p=0,026$) и женщин ($p<0,001$), больных РА (см. табл. 3). Уровень ионизированного кальция в плазме крови при РА (см. табл. 4) почти достигал нижней границы нормальных значений и достоверно ($p<0,001$) отличался от

уровня в контрольной группе как у мужчин ($p=0,014$), так и у женщин ($p<0,001$). Исследование корреляционной связи потребления кальция с уровнем его ионизированной фракции (Са⁺⁺) в плазме крови показало прямую корреляцию при РА ($r=0,29$; $p=0,023$); в контроле достоверного уровня корреляции не было ($r=0,21$; $p=0,081$).

Обсуждение

Полученные нами данные о фактическом потреблении витаминов среди больных РА и здоровых сравнивать с ранее проведенными исследованиями, к сожалению, весьма затруднительно по нескольким причинам.

1. Отсутствие аналогичных по времени проведения исследований. Как известно, потребление витаминов подвержено влиянию социальных факторов, увеличивается параллельно экономическому развитию [7, 26]. До настоящего времени в России не было проведено исследований потребления и обеспеченности витаминами при РА методом «случай–контроль».

2. Географические различия, значительно влияющие на рацион питания местного населения. Так, потребление витаминов взрослым населением северных территорий [31] значительно отличалось от аналогичных показателей в целом по России [30].

3. Одно проведенное по аналогичной методике исследование [17], в котором в качестве контроля использованы здоровые лица, подобранные методом «случай–контроль» на небольшой выборке, показало необходимость проведения дальнейших исследований обеспеченности витаминами-антиоксидантами больных РА.

Вместе с тем фактическое потребление витамина А среди больных РА соответствует результатам исследования потребления витаминов-антиоксидантов взрослым населением (2000) без разделения на больных и здоровых, в котором отмечено недостаточное потребление этого витамина

в целом по России [30]. Недостаточное потребление витаминов А больными РА в средних относительных величинах соответствует результатам исследования, проведенного ранее по аналогичной методике [17]. Среднее значение концентрации витамина А в плазме крови больных РА, обследованных нами, укладывалось в рекомендуемые нормы обеспеченности этим витамином [27, 28], дефицит его определялся в единичных случаях. Однако достоверно низкое потребление витамина А в абсолютных и относительных значениях при РА не привело к дефициту этого витамина в плазме крови. По-видимому, это связано с трансформацией β-каротина в витамин А, достаточно подробно описанной в литературе [26, 28, 32]. Результаты фактического потребления β-каротина, полученные нами, показали несоответствие между его достаточным потреблением и низким уровнем в плазме крови. По-видимому, β-каротин в первую очередь расходуется на образование ретинала [26, 32] и лишь потом пополняет свою собственную потребность. В связи с этим нами не выявлено дефицита витамина А в плазме крови при одновременно недостаточном его потреблении. И наоборот, при более чем достаточном потреблении β-каротина определяется глубокий его дефицит. Это позволило нам высказать мнение о первоочередной трансформации β-каротина в ретинол, обладающий биологической активностью ретинола у больных РА. Однако эта гипотеза подлежит глубокому детальному изучению и подтверждению на биохимическом уровне.

Данные по потреблению витамина Е в абсолютных и относительных значениях в 2 раза превышают аналогичные результаты, полученные в 2000 г. по России в целом [30], и превышают рекомендуемые нормы потребления этого витамина [29]. По мнению А.Н. Мартинчик и соавт. [30], это связано с тенденцией к ежегодному росту потребления витамина Е в Российской Федерации. Что касается обеспеченности витамином Е, то результаты нашего исследования выявили, что концентрация этого витамина полностью соответствует среднему уровню обеспеченности им взрослого трудоспособного населения России [28]. Вместе с тем, несмотря на двукратное превышение рекомендуемых норм потребления этого витамина, его концентрация в плазме крови укладывалась в рамки нормальных значений. Обеспеченность витамином Е при РА напрямую зависела от его потребления и была ниже на 11% по сравнению с контролем. По-видимому, потребность в витаминах-антиоксидантах у больных РА значительно выше, чем у здоровых лиц; к подобному же мнению пришли авторы предыдущих исследований [17, 19].

Потребление витамина С в основной группе и тем более в контроле было выше, чем среди взрослого населения по России в целом [30], и превышало рекомендуемую физиологическую норму потребления этого витамина [29]. Сопоставление потребления и обеспеченности витамином С выявило пропорциональное снижение потребления и концентрации этого витамина в плазме крови у больных РА по сравнению с контрольной группой. Известно, что обеспеченность человека витамином С полностью зависит от его

потребления [28, 32], в связи с этим недостаточное его поступление может привести к сбою в антиоксидантной защите, которая действует как скоординированная система, где дефицит в одном компоненте может влиять на эффективность других [13, 22]. Витамин С — один из основных компонентов этой системы. Он является единственным эндогенным антиоксидантом, способным препятствовать перекисному окислению липидов, ингибируя свободные радикалы в водной среде [20, 31]. Антиоксидантная защита при хроническом воспалительном процессе, имеющем место при РА [1, 19], должна быть достаточной [14, 26] и, как следствие, эффективной. В нашем исследовании, судя по потреблению и обеспеченности витаминами А, С и β-каротином, система антиоксидантной защиты больных РА обеднена этими компонентами.

Достоверно низкое фактическое потребление рибофлавина при РА сопровождалось параллельным его снижением в плазме крови. Подобная ситуация не удовлетворяет повышенную потребность в витаминах при хроническом воспалительном процессе [17, 19], которое наблюдается у больных РА [1]. Частота его дефицита у больных РА в 2,7 раза выше аналогичного показателя среди взрослого трудоспособного населения г. Свердловска в 1990 г. [33]. Однако сравнивать эти два исследования следует весьма осторожно в связи с различиями в социальных условиях жизни в 1990 и 2008 гг. Возможно, недостаточная обеспеченность рибофлавином у больных РА связана с приемом метотрексата, что может быть следствием нарушения обмена рибофлавина подобно нарушениям метаболизма другого витамина группы В — фолиевой кислоты.

Что касается кальция, то больные РА потребляли его на 29% меньше, чем здоровые их «копии». Более того, среднее потребление кальция больными РА было ниже рекомендуемых норм потребления [29, 34]. Учитывая высокий риск развития остеопороза при РА, потребление кальция больными основной группы было более чем недостаточным. Сопоставление потребления кальция с его обеспеченностью носит весьма относительный характер, поскольку исследовалась только ионизированная фракция кальция.

Проведенный анализ полученных результатов позволил нам высказать некоторые соображения по поводу особенностей фактического потребления витаминов и кальция при РА. Так, потребление витаминов при РА характеризуется недостаточным потреблением витамина А с одновременно повышенным потреблением β-каротина. Несоответствие между потреблением витаминов С, В₂ и β-каротина и их уровнем в плазме крови позволило предположить повышенную потребность в этих нутриентах при РА. Полученные нами данные подлежат детальному изучению, прежде всего в сопоставлении потребления и обеспеченности нутриентами с важнейшими клиническими характеристиками РА: длительностью, прогрессированием и активностью, рентгенологической стадией и наличием ревматоидного фактора. Знание этих вопросов позволило бы, по нашему мнению, улучшить результаты базисной терапии и прогноз при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290—331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Rheumatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290—331.]
2. Harris ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. P. 833—73.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130—6. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.09.002

4. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–81. DOI: 10.1016/S0889-857X(05)70201-5
5. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяции населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–14 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;(4):4–14 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-529
6. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Эрдес ШФ и др. Состояние специализированной ревматологической помощи взрослым и детям в Российской Федерации. Проект федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.». Научно-практическая ревматология. 2007;(2):4–7 [Nassonov EL, Baranov AA, Erdes SF, et al. State of specialized rheumatologic care for adults and children in Russian Federation. Project of the Federal target program «Rheumatic diseases 2008–2012». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;(2):4–7 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2007-830>
7. Choi HK. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(2):141–6. DOI: 10.1097/01.cco.0000152664.87204.3c
8. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, et al. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):843–7. DOI: 10.1136/ard.2003.016097
9. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, et al. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2000;(11):402–5.
10. Grant WB. The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *Br J Nutr.* 2000 Nov;84(5):589–95. DOI: 10.1017/S0007114500001926
11. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3055–60. DOI: 10.1002/art.11306
12. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):72–7. DOI: 10.1002/art.11434
13. Kacsur C, Mader R, Ben-Amotz A, et al. [Plasma anti-oxidants and rheumatoid arthritis (In Hebrew)]. *Harefuah.* 2002 Feb;141(2):148–50, 223.
14. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, et al. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin Chim Acta.* 2003 Dec;338(1–2):123–9. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.08.011
15. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, et al. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 15;157(4):345–54. DOI: 10.1093/aje/kwf205
16. Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, et al. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Jun;58(6):839–45. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601883
17. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr.* 2003 Aug;22(4):311–5. DOI: 10.1080/07315724.2003.10719309
18. Honkanen V, Pelkonen P, Mussalo-Rauhamaa H, et al. Serum trace elements in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol.* 1989;8(1):64–70. DOI: 10.1007/BF02031072
19. Haugen M, Fraser D, Forre O. Diet therapy for the patient with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(11):1039–44. DOI: 10.1093/rheumatology/38.11.1039
20. Болевич СБ. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). Москва: ОАО «Издательство «Медицина»; 2006. 256 с. [Bolevich SB. *Bronkhial'naya astma i svobodnoradikal'nye protsessy (patogeneticheskie, klinicheskie i terapevticheskie aspekty)* [Asthma and free-radical processes (pathogenic, clinical and therapeutic aspects)]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2006. 256 p.]
21. Bisby RH. Interactions of vitamin E with free radicals and membranes. *Free Radic Res Commun.* 1990;8(4–6):299–306.
22. Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr.* 2001;85(Suppl 2):67–74. DOI: 10.1079/BJN2000296
23. Miggiano GA, Gagliardi L. [Diet, nutrition and rheumatoid arthritis (In Italian)]. *Clin Ter.* 2005;156(3):115–23.
24. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):R16. DOI: 10.1186/ar2123
25. 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(3):315–24. DOI: 10.1002/art.1780310302
26. Мартинчик АН, Маев ИВ, Янушевич ОО. Общая нутрициология. Москва: МЕДпресс-информ; 2005. 392 с. [Martinchik AN, Maev IV, Yanushevich OO. *Obshchaya nutritsiologiya* [General nutrisciology]. Moscow: MEDpress-inform; 2005. 392 p.]
27. Спиричев ВБ, Коденцова ВМ, Вржесинская ОА и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Москва: ПКЦ «Альтекс»; 2001. 68 с. [Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, et al. *Metody otsenki vitaminnoi obespechennosti naseleniya*. [Methods for assessing vitamin supply of the population]. Moscow: «Al'teks»; 2001. 68 p.]
28. Спиричев ВБ, Шатнюк ЛН, Позняковский ВМ. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. Под общ. ред. В.Б. Спиричева. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2004. С. 28–177 [Spirichev VB, Shatnyuk LN, Poznyakovskii VM. *Obogashchenie pishchevykh produktov vitaminami i mineral'nymi veshchestvami. Nauka i tekhnologiya* [Food fortification with vitamins and minerals. Science and Technology]. Spirichev VB, editor. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2004. P. 28–177].
29. Нормы физиологических потребностей в энергии пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432–08].
30. Мартинчик АН, Батурин АК, Мартинчик ЭА и др. Фактическое потребление витаминов-антиоксидантов населением России. Вопросы питания. 2005;74(4):9–13 [Martinchik AN, Baturin AK, Martinchik EA, et al. Actual consumption of antioxidant vitamins population of Russia. *Voprosy pitaniya.* 2005;74(4):9–13 (In Russ.)].
31. Бойко ЕР, Потолицына НН, Бойко СГ и др. Обеспеченность населения Севера жирорастворимыми витаминами. Вопросы питания. 2008;77(3):64–7 [Boiko ER, Potolitsyna NN, Boiko SG, et al. Provision of the population of the North with fat-soluble vitamins. *Voprosy pitaniya.* 2008;77(3):64–7 (In Russ.)].
32. Sowers M, Lachance L. Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D and E. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25(2):315–32. DOI: 10.1016/S0889-857X(05)70070-3
33. Исаева ВА, Сокольников ЭА, Алексеева ИА и др. Обеспеченность витаминами различных групп населения Свердловска. Вопросы питания. 1992;(3):65–70 [Isaeva VA, Sokol'nikov EA, Alekseeva IA, et al. Provision with vitamins of various groups of the population of Sverdlovsk. *Voprosy pitaniya.* 1992;(3):65–70 (In Russ.)].
34. Алексеева ЛИ, Баранова ИА, Белова КЮ и др. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под ред. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера»; 2012. 24 с. [Alekseeva LI, Baranova IA, Belova KYu, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Clinical practice guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis]. O.M. Lesnyak, editor; Rossiiskaya assotsiatsiya po osteoporozu. Yaroslavl: IPK «Litera»; 2012. 24 p.]

Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой

Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И.

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

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

Контакты:
Мая Владимировна Мукагова;
maya_mukagova@mail.ru

Contact:
Maya Mukagova;
maya_mukagova@mail.ru

Поступила 11.07.14

Цель — выявить факторы, ассоциированные с низким качеством жизни (КЖ) больных подагрой.

Материал и методы. В исследование было включено 175 пациентов (153 мужчины и 22 женщины) с достоверным диагнозом подагры. Средний возраст больных составил $48,0 \pm 12,3$ года, медиана длительности заболевания — $5,7 [3,0; 12,3]$ года, число приступов артрита за год — $3 [1; 5]$, средний сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) — 510 ± 120 мкмоль/л. 31,4% пациентов принимали аллопуринол, 40,5% имели хронический артрит, 36,5% — подкожные тофусы, 23% — ишемическую болезнь сердца (ИБС), 76% — артериальную гипертензию (АГ), 15,4% — сахарный диабет (СД) 2-го типа, 10,2% — хроническую болезнь почек (ХБП) при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, 56% — ожирение, 5,1% — хроническую сердечную недостаточность (ХСН), 9,1% — сосудистые катастрофы в анамнезе. Для выявления корреляционных связей между показателями КЖ по опросникам EQ-5D, SF-36v1, функциональным статусом (ФС) по HAQ и клиническими характеристиками болезни, а также коморбидными заболеваниями проведен корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену. Для выделения факторов, ухудшающих КЖ, использовался множественный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение. Отрицательные корреляционные связи были обнаружены между показателями КЖ по SF-36 и возрастом, длительностью болезни, сывороточным уровнем МК, наличием хронического артрита, тофусов, приемом аллопуринола, диуретиков, алкоголя, а также АГ, ИБС, ожирением, сосудистыми катастрофами, ХБП и ХСН. После проведения множественного регрессионного анализа была выявлена прямая связь между ухудшением ФС по HAQ и женским полом, пожилым возрастом, числом воспаленных суставов и частотой приступов артрита, коэффициент множественной детерминации (R^2) составлял 0,41. КЖ по EQ обратно коррелировало с возрастом, числом воспаленных суставов, частотой приступов артрита, приемом мочегонных препаратов и ожирением ($R^2=0,33$). Снижение физического компонента здоровья опросника SF-36 коррелировало с увеличением возраста, числа воспаленных суставов, частоты приступов артрита и наличием ХБП ($R^2=0,3$), слабая ассоциация отмечалась между ухудшением психологического компонента здоровья и женским полом, увеличением числа воспаленных суставов, сосудистыми катастрофами ($R^2=0,1$).

Заключение. Снижение КЖ при подагре независимо ассоциируется с увеличением числа воспаленных суставов, частоты приступов артрита, пожилым возрастом, женским полом и коморбидными заболеваниями (ХБП, ожирением, сосудистыми катастрофами).

Ключевые слова: подагра; качество жизни; коморбидные заболевания.

Для ссылки: Елисеев МС, Мукагова МВ, Глухова СИ. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):45–50.

ASSOCIATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND COMORBIDITIES WITH QUALITY-OF-LIFE MEASURES IN PATIENTS WITH GOUT Eliseev M.S., Mukagova M.V., Glukhova S.I.

Objective: to identify factors associated with low quality of life (QL) in patients with gout.

Subjects and methods. The investigation enrolled 175 patients (153 men and 22 women) with a definite diagnosis of gout. Their mean age was 48.0 ± 12.3 years; median disease duration — $5.7 [3.0; 12.3]$ years; the annual number of arthritis attacks — $3 [1; 5]$; and the mean serum level of uric acid (UA) — 510 ± 120 μ mol/l. 31.4% of the patients received allopurinol; 40.5% had chronic arthritis; 36.5% — subcutaneous tophi, 23% — coronary heart disease (CHD); 76% — hypertension; 15.4% — type 2 diabetes mellitus (DM); 10.2% — chronic kidney disease (CKD) at a glomerular filtration rate of < 60 ml/min; 56% — obesity; 5.1% — chronic heart failure (CHF); 9.1% — history of vascular catastrophes. Pearson's and Spearman's correlation analyses were made to reveal correlations between QL measures according to the EQ-5D and SF-36v1 questionnaires, HAQ functional status (FS), and the clinical characteristics of the disease, as well as comorbidities. Multiple regression analysis was used to identify factors worsening QL.

Results and discussion. Negative correlations were found between SF-36 QL measures and age, disease duration, serum UA level, presence of chronic arthritis and tophi, use of allopurinol, diuretics, alcohol, as well as hypertension, CHD, obesity, vascular catastrophes, CKD, and CHF. The multiple regression analysis established a direct association between HAQ FS worsening and female gender, elderly age, number of inflamed joints and frequency of arthritis attacks; the coefficient of multiple determination (R^2) was 0.41. EQ QL correlated inversely with age, number of inflamed joints, frequency of arthritis attacks, intake of diuretics and obesity ($R^2 = 0.33$). The reduction in the SF-36 physical health component correlated with increases in age, number of inflamed joints, and frequency of arthritis attacks, presence of CKD ($R^2 = 0.3$); a weak association was noted between worsening mental health component and female gender, increased number of inflamed joints, and vascular catastrophes ($R^2 = 0.1$).

Conclusion. Decreased QL in gout is independently associated with higher number of inflamed joints, frequency of arthritis attacks, elderly age, female gender, and comorbidities (CKD, obesity, vascular catastrophes).

Key words: gout; quality of life; comorbidities.

For reference: Eliseev MS, Mukagova MV, Glukhova SI. Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):45–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-45-50>

Подагра, безусловно, является социально значимым заболеванием. По данным популяционных исследований, в США до 6% общих затрат на здравоохранение приходится на больных хронической подагрой [1]. Можно предположить, что этот процент будет увеличиваться, учитывая рост заболеваемости подагрой в последние десятилетия. В работе С.Ф. Куо и соавт. [2] сообщается, что к 2012 г. распространенность подагры в Великобритании достигла 2,49%, в то время как число вновь регистрируемых случаев заболевания составило 1,77 на 1000 населения. Эти показатели стали выше соответственно на 63,9 и 29,6 %, по сравнению с данными 1997 г. При этом больные подагрой посещают врача во много раз чаще, чем пациенты с системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом (РА), различными видами рака, заболеваниями печени и почек [3]. По данным N.L. Edwards и соавт. [4], больной подагрой по причине болезни пропускает в среднем 25 рабочих дней в году. Вполне естественно, что актуальность изучения факторов, ухудшающих качество жизни (КЖ) и снижающих работоспособность больных подагрой, приобретает в этом контексте особое значение. В последние годы появилось немало исследований, демонстрирующих, что показатели КЖ больных подагрой существенно уступают популяционным [5–8], в том числе и в Российской Федерации [9]. О значимости этого факта свидетельствует и то, что данные о КЖ и функциональном статусе (ФС) признаны группой по изучению исходов подагры OMERACT обязательными компонентами оценки эффективности терапии подагры. При этом снижение КЖ может быть обусловлено как основным заболеванием (острый приступ артрита или хроническая тофусная подагра), так и коморбидными заболеваниями [10], частота которых при подагре очень высока [11]. А.А. Reidel и соавт. [12] выявили у каждого больного подагрой в среднем пять различных сопутствующих заболеваний.

По данным V. Strand и соавт. [13], КЖ при подагре сопоставимо с таковым при других тяжелых ревматических заболеваниях, таких как активный РА и СКВ, но хуже, чем при остеоартрозе (ОА). Известно, что снижение КЖ у больных РА ассоциируется, прежде всего, с активностью [14], при ОА — со стадией болезни [15], при СКВ — со степенью органических повреждений [16]. Для подагры ведущая причина снижения КЖ пока изучена недостаточно, и мы оценивали потенциальный вклад в снижение КЖ как клинических проявлений подагры, так и коморбидных заболеваний.

Цель настоящего исследования — выявить факторы, ассоциированные с низким КЖ больных подагрой.

Материал и методы

В одномоментном исследовании было предложено принять участие 205 больным подагрой, наблюдавшимся в 2011–2013 гг. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 175 (85%) из которых (153 мужчины и 22 женщины) ответили согласием. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие.

Критериями включения в исследование были достоверный диагноз подагры, верифицированный в соответствии с критериями S. Wallace, и возраст старше 17 лет. Всем пациентам проводилось исследование синовиальной жидкости или содержимого подкожного

тофуса методом поляризационной микроскопии с целью выявления кристаллов моноурата натрия. В исследование не включались пациенты с другими воспалительными ревматическими заболеваниями, онкологической патологией. Пациентами заполнялись опросники оценки КЖ и ФС: Short Form-36 v1 (SF-36), EuroQool-5D (EQ-5D), Health Assessment Questionnaire — Disability Index (HAQ). После заполнения опросников больным подагрой впервые назначалась или корректировалась терапия согласно стандартам ведения и клиническим рекомендациям. Из обработки были исключены три анкеты, в которых были пропущены ответы на вопросы.

Возраст пациентов на момент включения в исследование составил в среднем $48,0 \pm 12,3$ года (от 17 до 77 лет). Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности заболевания — 5,7 [3,0; 10,6] года. На момент включения в исследование 104 (59%) пациента имели рецидивирующее течение, 71 (41%) — хронический артрит (хроническим артрит считался при его непрерывном течении >3 мес). Оценивали частоту приступов артрита за предшествующий исследованию календарный год, наличие подкожных тофусов, коморбидных заболеваний.

Диагнозы артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливались больным в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (2009). Пациентам, которые получали гипотензивные препараты на момент включения в исследование, также выставлялся диагноз АГ. Диагностика сахарного диабета (СД) 2-го типа проводилась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. Хроническая болезнь почек (ХБП) регистрировалась при падении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин (II стадия и выше по классификации K/DOQI, 2002). Также проводилась оценка антропометрических параметров, определялось значение индекса массы тела (ИМТ; индекс Кетле, $\text{кг}/\text{м}^2$). При ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ диагностировалось ожирение.

Все клинико-лабораторные методы исследования проводились в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Использовались простая описательная статистика, непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена и Пирсона. Для выделения наиболее значимых факторов, ассоциированных с низким КЖ, использовался множественный регрессионный анализ с определением коэффициента детерминации (R^2), свидетельствующего о доле объясняемой дисперсии зависимого показателя. Чем выше коэффициент детерминации, тем более значимо влияние выделенных факторов на изменение зависимого показателя.

Результаты

Клиническая характеристика 175 больных, включенных в исследование, приведена в табл. 1. В этой группе преобладали мужчины (87,4%). Немногим больше чем у половины пациентов выявлялись подкожные и внутритканевые тофусы, в 76% случаев отмечалась АГ, среди других коморбидных заболеваний наиболее часто встречались ожирение (56%) и ИБС (23%), у каждого

седьмого был диагностирован СД 2-го типа, у каждого десятого — ХБП.

При проведении простого корреляционного анализа прямые и обратные корреляционные связи были обнаружены между показателями КЖ и такими параметрами, как пол, возраст, длительность болезни, сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), наличие хронического артрита, тофусов, прием аллопуринола, диуретиков, алкоголя, а также с коморбидными заболеваниями (табл. 2, 3). Индекс EQ-5D обратно коррелировал с наличием хронического артрита, ЧВС и возраста пациентов. Индекс NAQ коррелировал с ЧВС, наличием хронического артрита и тофусов. Отрицательная корреляционная связь прослеживалась между ЧВС, наличием хронического артрита, тофусов и ФКЗ опросника SF-36, на значения шкал ПКЗ опросника SF-36 влиял пол больных. При этом женский пол ассоциировался с более низкими показателями КЖ, чем у мужчин. Ухудшение ФКЗ опросника SF-36 было связано с клиническими проявлениями подагры, а также наличием у пациентов АГ, ИБС, ХБП и сосудистых катастроф.

Для выделения наиболее значимых факторов, ухудшающих КЖ у больных подагрой, был проведен множественный регрессионный анализ (табл. 4). Оказалось, что на КЖ больных подагрой влияли, прежде всего, клинические проявления самого заболевания: ЧВС и частота приступов артрита, — причем независимая корреляция КЖ с этими показателями отмечалась при использовании всех включенных в анализ опросников.

Нельзя недооценивать и роль коморбидных заболеваний: например, КЖ по SF-36 было значительно ниже при наличии ХБП и сосудистых катастроф, а на КЖ по EQ-5D отрицательно влияло ожирение (см. табл. 4). Снижение КЖ по опросникам NAQ, EQ-5D, суммарным шкалам SF-36 ассоциировалось с увеличением возраста, женским полом и приемом мочегонных препаратов (см. табл. 4).

Таблица 1 Характеристика больных (n=175)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	22 (12,6)
Мужчины, n (%)	153 (87,4)
Возраст, годы, M±d	48,0±12,3
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [3,0; 10,6]
Течение заболевания, n (%): рецидивирующее	104 (59,4)
хроническое	71 (40,5)
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±d	510,5±120,4
Нормурикемия (МК<360 мкмоль/л), n (%)	16 (9)
Прием аллопуринола, n (%)	55 (31,4)
Средняя доза аллопуринола, Me [25-й; 75-й перцентили]	200 [50; 350]
Тофусы, n (%)	64 (36,5)
Коморбидные заболевания, n (%):	
АГ	133 (76)
сосудистые катастрофы	16 (9,1)
СД 2-го типа	27 (15,4)
ХБП (СКФ<60 мл/мин)	18 (10,2)
ИБС	40 (22,8)
ХСН	9 (5,1)
ожирение	98 (56)

Обсуждение

Несмотря на большое количество исследований, посвященных эффективности и безопасности лекарственных препаратов при подагре, наша работа является первой в Российской Федерации, проведенной с целью выявления основных причин снижения КЖ больных подагрой. В отличие от большинства аналогичных работ, в нашем исследовании доля пациентов, согласившихся принять в нем участие, была крайне высокой — 85%. Для сравнения: в исследовании E. Roddy и соавт. [10] она составила только 23%.

Все пациенты, принявшие участие в настоящем исследовании, имели достоверный диагноз подагры, подтвержденный выявлением кристаллов моноурата натрия, что также является несомненным достоинством нашей работы. Кроме того, все наши больные были осмотрены и подробно обследованы, в отличие от многих работ, где для оценки влияния подагры на КЖ использовались материалы из общих баз данных [10, 17, 18]. Так, в исследовании E. Roddy и соавт. [10] осмотрены врачом были только 82% больных, предположительно имеющих диагноз подагры по данным анкетирования. К недостаткам нашей работы можно отнести то, что исследование является одномоментным и не позволяет оценить влияние на КЖ динамики клинических показателей и лекарственной терапии подагры.

В работе мы использовали сразу несколько инструментов исследования КЖ. Помимо опросника NAQ, оценивающего ФС пациентов и наиболее часто применяющегося для исследования КЖ у больных подагрой [19], мы использовали общие опросники SF-36 и EQ-5D благодаря возможности применять их как в популяционных исследованиях, так и у пациентов с любыми нозологическими формами, а также в случаях сочетания сразу нескольких соматических заболеваний, что при подагре особенно актуально [8, 20, 21].

Как и в некоторых других работах [10, 17, 22], в нашем исследовании на показатели КЖ больных подагрой влияли, прежде всего, клинические проявления самого заболевания: ЧВС и частота приступов артрита, наличие подкожных тофусов. Независимая связь между КЖ и этими показателями наблюдалась для всех включенных в анализ опросников. В ряде современных работ делаются попытки выявить предикторы ухудшения КЖ больных подагрой. В частности, группой итальянских ученых во главе с С.А. Scire была выполнена серия исследований [23, 24], направленных на определение влияния клинических проявлений подагры и сопутствующих заболеваний на исходы подагры. Авторы выделили 10 клинических показателей прогностически тяжелой болезни. Оказалось, что снижение КЖ по ФКЗ ассоциировалось прежде всего с клиническими проявлениями заболевания, среди которых были длительность болезни свыше 5 лет, наличие олиго- или полиартрита, подкожных тофусов, атак артрита за последний год и за последний месяц. В отличие от нашей работы, авторы выявили взаимосвязь между уровнем МК и снижением КЖ по ФКЗ, а также ухудшением ФС по NAQ, однако данная зависимость проявлялась только при сывороточном уровне МК выше 7 мг/дл. В то же время на показатели NAQ и суммарные компоненты SF-36 не влияло проведение уратснижающей терапии. В отличие от нашего исследования, авторы не учитывали наличие конкретных коморбидных заболе-

Таблица 2 Корреляционные связи (по Пирсону) между показателями КЖ и клиническими проявлениями подагры, а также коморбидными заболеваниями (г). Отмечены значимые корреляции ($p < 0,05$)

Переменная	НАQ	EQ	ФКЗ	ПКЗ	ФФ	РФФ	ИБ	ОЗ	ЖА	СФ	РЭФ	ПЗ
Пол	-0,1935 ($p=0,011$)			0,2700 ($p=0,000$)	0,1894 ($p=0,012$)			0,2060 ($p=0,006$)	0,2487 ($p=0,001$)	0,1884 ($p=0,013$)	0,2154 ($p=0,004$)	0,2659 ($p=0,000$)
Возраст	0,2732 ($p=0,000$)	-0,2408 ($p=0,001$)	-0,2890 ($p=0,000$)		-0,4213 ($p=0,000$)			-0,2195 ($p=0,004$)	-0,2102 ($p=0,005$)		-0,2523 ($p=0,001$)	
Длительность болезни	0,1807 ($p=0,017$)		-0,2621 ($p=0,000$)		-0,2934 ($p=0,000$)			-0,1602 ($p=0,034$)				
ЧВС	0,5328 ($p=0,000$)	-0,4208 ($p=0,000$)	-0,4467 ($p=0,000$)	-0,1519 ($p=0,045$)	-0,4784 ($p=0,000$)	-0,3152 ($p=0,000$)	-0,3235 ($p=0,000$)	-0,2427 ($p=0,001$)	-0,3366 ($p=0,000$)	-0,2715 ($p=0,000$)	-0,2019 ($p=0,007$)	-0,1903 ($p=0,012$)
Хронический артрит	0,3219 ($p=0,000$)	-0,2628 ($p=0,000$)	-0,3407 ($p=0,000$)		-0,3769 ($p=0,000$)	-0,1760 ($p=0,020$)	-0,3113 ($p=0,000$)	-0,1813 ($p=0,016$)	-0,2851 ($p=0,000$)	-0,2057 ($p=0,006$)	-0,1625 ($p=0,032$)	-0,1570 ($p=0,038$)
Частота обострения артрита		-0,1912 ($p=0,011$)	-0,1860 ($p=0,014$)		-0,1693 ($p=0,026$)							
Тофусы	0,3013 ($p=0,000$)		-0,2667 ($p=0,000$)		-0,2570 ($p=0,001$)		-0,1876 ($p=0,013$)					
АГ	0,1569 ($p=0,039$)	-0,1765 ($p=0,019$)			-0,1919 ($p=0,011$)			-0,1737 ($p=0,022$)				
ИБС					-0,1591 ($p=0,036$)							
Сосудистые катастрофы					-0,2094 ($p=0,005$)						-0,1600 ($p=0,034$)	
ХСН											-0,1615 ($p=0,033$)	
ХБП			-0,1957 ($p=0,009$)			-0,1501 ($p=0,047$)	-0,1865 ($p=0,013$)					
Прием аллопуринола	0,2053 ($p=0,007$)	-0,1550 ($p=0,041$)	-0,1827 ($p=0,016$)	-0,1647 ($p=0,029$)	-0,2174 ($p=0,004$)		-0,1780 ($p=0,018$)		-0,2765 ($p=0,000$)	-0,1727 ($p=0,022$)		-0,1908 ($p=0,011$)
Прием диуретиков					-0,1625 ($p=0,032$)							
Употребление алкоголя ≥1 раза в неделю	-0,1861 ($p=0,014$)						0,1644 ($p=0,030$)					
ИМТ ≥30 кг/м ²		-0,1592 ($p=0,036$)										

Примечание. ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психический компонент здоровья, ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, ИБ – интенсивность боли, ОЗ – общее здоровье, ЖА – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психологическое здоровье.

ваний. Результаты их работы показали взаимосвязь между ухудшением ФС по НАQ и ПКЗ по SF-36, а ФКЗ не был связан с ФС по НАQ. Кроме того, следует отметить выявление в цитируемой работе независимой связи между наличием ожирения и ухудшением ФКЗ (в нашем случае при проведении множественного регрессионного анализа данная взаимосвязь терялась), наличие ожирения отрицательно влияло на значение индекса НАQ. В то же время использование нами в анализе другого индекса КЖ (EQ-5D) также показало наличие подобной независимой ассоциации. Данный факт может свидетельствовать

о необходимости создания унифицированных методов оценки КЖ при подагре.

По данным S.J. Lee и соавт. [25], наличие сопутствующих заболеваний (СД, болезней почек, ИБС и ХСН) в большей степени коррелировало со снижением индекса физического здоровья, чем показатели, отражающие клинические проявления подагры. Кроме того, авторы статьи обращают особое внимание на то, что, хотя аллопуринол принимали более 80% наблюдавшихся больных, у большинства из них приступы артрита сохранялись. В нашем исследовании аллопуринол получа-

Таблица 3 Корреляционные связи (по Спирмену) между показателями КЖ и клиническими проявлениями болезни (г). Отмечены значимые корреляции ($p < 0,05$)

Показатель	НАQ	EQ	ФКЗ	ПКЗ	ФФ	РФФ	ИБ	ОЗ	ЖА	СФ	РЭФ	ПЗ
Длительность болезни	0,16		-0,22		-0,26							
ЧВС	0,48	-0,33	-0,50	-0,15	-0,49	-0,34	-0,40	-0,26	-0,33	-0,25	-0,19	-0,21

Примечание. ЧВС – число воспаленных суставов.

Таблица 4 Взаимосвязь показателей КЖ и наиболее значимых факторов, представленные в виде коэффициентов множественной регрессии

Опросники КЖ	Коэффициент детерминации	Пол	Возраст	ЧВС	Частота обострений артрита	ИМТ ≥ 30 кг/м ²	Прием диуретиков	Сосудистые катастрофы	ХБП
EQ-5D	R ² =0,33	—	-0,004	-0,01	-0,006	-0,08	0,12	—	—
HAQ	R ² =0,41	-0,42	0,01	0,04	0,009	—	—	—	—
SF-36 (ФКЗ)	R ² =0,3	—	-0,14	-0,63	-0,022	—	—	—	-4,48
SF-36 (ПКЗ)	R ² =0,1	7,48	—	-0,22	—	—	—	-5,43	—

Примечание. Прочерк — нет корреляции.

ли только 1/3 больных, что тоже могло повлиять на результаты. Обращала на себя внимание обратная корреляция между показателями КЖ и приемом аллопуринола. Она может быть связана с тем, что аллопуринол преимущественно принимали пациенты, имеющие хронический артрит, а доза препарата была далека от оптимальной. Так, только у 9% больных уровень МК был ниже 360 мкмоль/л (см. табл. 1). Ассоциация женского пола с ухудшением ПКЗ может быть отражением более тяжелого течения подагры у женщин, которое отличается быстрым развитием хронического артрита и формированием подкожных тофусов [26]. В то же время влияние пола на ФКЗ нами выявлено не было. J.A. Singh и соавт. в своем исследовании, посвященном расовым и половым различиям КЖ у больных подагрой [27], таковых не выявили.

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что подагра является заболеванием, снижающим КЖ, причем это влияние «перевешивает» влияние коморбидных заболеваний (таких как АГ, ИБС, ХСН). Требуется

проведение дальнейших исследований для оценки прогностической ценности выявленных нами неблагоприятных факторов и влияния терапии на показатели КЖ при подагре.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проводилось в рамках научной темы кандидатской диссертации «Качество жизни больных подагрой», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2012 г. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E, et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther.* 2003;25(6):1593–617. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80158-3
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
- Bruce SP, Fugit RV. Breaking the chain of gout: pharmacist strategies to improve patient outcomes in gout and hyperuricemia. A case-based monograph focusing on gout and hyperuricemia for pharmacists. A continuing pharmacy education activity. *U.S. Pharmacist.* 2010 Feb;(2):1–12.
- Edwards NL, Sunday JS, Forsythe A, et al. Work productivity loss due to flares in patient with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ.* 2011;14(1):10–5. DOI: 10.3111/13696998.2010.540874
- Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Особенности качества жизни больных подагрой. Доктор.Ру. Кардиология Ревматология. 2014;(4):54–7 [Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Especially the quality of life of patients with gout. *Doktor.Ru. Kardiologiya Revmatologiya.* 2014;(4):54–7 (In Russ.)].
- Chandratte P, Roddy E, Clarson L, et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology.* 2013;52(11):2031–40. DOI: 10.1093/rheumatology/ket265
- Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(5):582–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kep047
- Khanna D, Ahmed M, Yontz D, et al. The disutility of chronic gout. *Qual Life Res.* 2008;17:815–22. DOI: 10.1007/s11136-008-9355-0
- Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):300–3. [Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Quality of life of male gouty patients: are there differences from the population? Results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):300–3 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-300-303
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1441–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem150
- Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15–8 [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):15–8 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1287
- Reidel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1575–81.

13. Strand V, Edwards L, Singh JA. Health-related quality of life (HRQOL) of patients with treatment failure gout is poor, and comparable to that in other severe chronic conditions. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):168.
14. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):56. DOI: 10.1186/ar4491
15. Singh JA, Borowsky SJ, Nugent S, et al. Health-related quality of life, functional impairment, and healthcare utilization by veterans: veterans' quality of life study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Jan;53(1):108–13. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53020.x
16. Abu-Shakra M, Mader R, Langevitz P, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus: A controlled study. *J Rheumatol*. 1999;26:306–9.
17. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcom*. 2012;10:117. DOI: 10.1186/1477-7525-10-117
18. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1310–6. DOI: 10.1136/ard.2007.081604
19. Taylor WJ, Colvine K, Gregory K, et al. The Health Assessment Questionnaire Disability Index is a valid measure of physical function in gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):620–6.
20. Khanna PP, Perez-Ruiz F, Maranian P, Khanna D. Long-term therapy for chronic gout results in clinically important improvements in the health-related quality of life: short form-36 is responsive to change in chronic gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):740–5. DOI: 10.1093/rheumatology/keq346
21. Bharmal M, Thomas J 3rd. Comparing the EQ-5D and the SF-6D descriptive systems to assess their ceiling effects in the US general population. *Value Health*. 2006;9(4):262–71. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2006.00108.x
22. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol*. 2009 May; 36(5):1041–8. DOI: 10.3899/jrheum.071229
23. Scire CA, Carrara G, Manara M, et al. Clinical predictors of functional disability in patients with gout: analysis from a multicentre observational study of the Italian society for rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):2 774. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1775
24. Scire CA, Manara M, Cimmino MA, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):101. DOI: 10.1186/ar4281
25. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5):582–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kep047
26. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):178–82. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178–82 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-178-182
27. Singh JA. The impact of gout on patient's lives: a study of African-American and Caucasian men and women with gout. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):132. DOI: 10.1186/ar4589.

Возможности эхокардиографического определения давления в легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: данные ревматологического экспертного центра

Николаева Е.В., Корсакова Ю.О., Курмуков И.А., Глухова С.И., Юдкина Н.Н., Волков А.В.

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

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

Контакты:
Александр Витальевич Волков;
sandyvilk@yahoo.com

Contact:
Aleksandr Volkov;
sandyvilk@yahoo.com

Поступила 21.11.14

Цель исследования — оценить достоверность неинвазивной оценки давления в легочной артерии (ДЛА) методом доплеровской эхокардиографии (ЭхоКГ) в сравнении с инвазивными измерениями этого параметра у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СТЗСТ).

Материал и методы. Были проанализированы инвазивно измеренные показатели гемодинамики в сравнении с аналогичными параметрами, вычисленными при ЭхоКГ. В анализ включено 156 парных исследований 61 больного с легочной гипертензией (ЛГ) на фоне СТЗСТ и 26 пациентов, у которых ЛГ при катетеризации не подтверждена. У 45 пациентов была выявлена легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), у 7 ЛГ была обусловлена поражением левых отделов сердца, у 9 — гипоксемией.

Результаты и обсуждение. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), измеренное методом ЭхоКГ, составляло в среднем $72,4 \pm 33,7$ мм рт. ст., а при катетеризации правых отделов сердца — $63,3 \pm 25,1$ мм рт. ст. Корреляция значений этого показателя, полученного двумя методами, была высоко достоверной — $r = 0,83$ ($p < 0,00001$). Давление в правом предсердии (ДПП) составило $8,4 \pm 4,1$ мм рт. ст. при ЭхоКГ и $6,7 \pm 5,2$ мм рт. ст. при катетеризации. Корреляция ДПП по данным ЭхоКГ и катетеризации была высоко достоверной — $r = 0,57$ ($p < 0,0001$).

Несмотря на высокие коэффициенты корреляции, у 7 пациентов с ЛГ, верифицированной при катетеризации, ЭхоКГ не позволила обнаружить повышение СДЛА; ложноположительные результаты отсутствовали. ЭхоКГ продемонстрировала хорошие чувствительность (94%) и специфичность (100%) для порогового СДЛА 40,1 мм рт. ст. (площадь под кривой 0,99; $p < 0,0001$; 95% ДИ 0,98–1,01). Эхокардиографическое определение ДПП по существующим методикам показало хорошие чувствительность (79%) и специфичность (69%) для порогового значения ДПП 5 мм рт. ст. (площадь под кривой 0,79; $p < 0,0001$; 95% ДИ 0,70–0,95). У пациентов с низким уровнем среднего ДЛА (СрДЛА) по данным катетеризации расхождение показателей по ЭхоКГ > 10 мм рт. ст. отмечалось в 5% случаев, а расхождений > 20 мм рт. ст. не отмечено. У больных с высоким уровнем СрДЛА расхождение показателей > 10 мм рт. ст. отмечалось в 28,9% случаев, а > 20 мм рт. ст. — в 34,2%.

Анализ согласия Блэнда–Альмана показал отклонение $+8,22$ мм рт. ст. для СДЛА (95% ДИ 6,6–12,8) и $+1,56$ мм рт. ст. для ДПП (95% ДИ 0,85–2,27). Стандартное отклонение разностей составило 18,4 для СДЛА и 4,5 для ДПП. Обнаружена зависимость разностей показателей от среднего их значения, более значимая для СДЛА. Коэффициент корреляции для СДЛА составил 0,43 ($p < 0,001$), для ДПП — 0,31 ($p < 0,05$). Таким образом, анализ Блэнда–Альмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования результатов двух методов определения СДЛА и ДПП.

Заключение. По результатам нашего исследования, ЭхоКГ оказалась надежным методом скрининга ЛГ у пациентов с СТЗСТ. Для более точного определения СДЛА и ДПП необходимо применять инвазивные методы диагностики.

Ключевые слова: эхокардиография; давление в легочной артерии; легочная гипертензия; катетеризация правых отделов сердца.

Для ссылки: Николаева ЕВ, Корсакова ЮО, Курмуков ИА и др. Возможности эхокардиографического определения давления в легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: данные ревматологического экспертного центра. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):51–57.

POSSIBILITIES FOR ECHOCARDIOGRAPHIC DETERMINATION OF PULMONARY ARTERY PRESSURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES: DATA OF A RHEUMATOLOGY EXPERT CENTER

Nikolaeva E.V., Korsakova Yu.O., Kurmukov I.A., Glukhova S.I., Yudkina N.N., Volkov A.V.

Objective: to assess the significance of noninvasive estimation of pulmonary artery pressure (PAP) using Doppler echocardiography (echoCG) as compared to invasive measurements of this parameter in patients with systemic connective tissue diseases (SCTD).

Subjects and methods. The invasively measured hemodynamic parameters versus those estimated at echoCG were analyzed. The analysis included 156 paired studies of 61 patients with pulmonary hypertension (PH) in the presence of SCTD and 26 patients, in whom PH was not verified by catheterization. Forty-five patients were found to have PH; PH was caused by left heart involvement in 7 patients and by hypoxemia in 9.

Results and discussion. Systolic PAP (SPAP) measured by echoCG averaged 72.4 ± 33.7 mm Hg and that by right heart catheterization did 63.3 ± 25.1 mm Hg. The correlation of the values of this measure, which were obtained by the two methods, was highly significant ($r = 0.83$; $p < 0.00001$). Right atrial pressure (RAP) measured by echoCG and catheterization was 8.4 ± 4.1 and 6.7 ± 5.2 mm Hg, respectively. The echoCG and catheterization RAP correlation was highly significant ($r = 0.57$; $p < 0.0001$).

Despite the high correlation coefficients, echoCG failed to detect higher SPAP in 7 patients with PH verified by catheterization; EchoCG could not detect higher SPAP; false-positive results were absent. EchoCG demonstrated good sensitivity (94%) and specificity (100%) for a threshold SPAP of 40.1 mm Hg (the area under the curve was 0.99 ($p < 0.0001$) with 95% CI 0.98–1.01. The echoCG determination of RAP by the existing methods showed good sensitivity (79%) and specificity (69%) for its threshold of 5 mm Hg (the area under the curve was 0.79 ($p < 0.0001$) with 95% CI 0.70–0.95.

The patients with low level of mean PAP (PAPmean) measured by catheterization showed a difference of > 10 mm Hg as compared with the echoCG levels in 5% of the cases; > 20 mm Hg discrepancy was not noted. In patients with high PAPmean, the differences of > 10 and > 20 mm Hg were observed in 28.9 and 34.2% of the cases, respectively.

Analysis of the Bland–Altman agreement showed deviations of +8.22 mm Hg for SPAP (95% CI 6.6–12.8) and +1.56 mm Hg for RAP (95% CI 0.85–2.27). The standard deviation of differences was 18.4 for SPAP and 4.5 for RAP. There was a relationship between the differences from their mean value, which is more significant for SPAP. The correlation coefficient for SPAP was 0.43 ($p < 0.001$) and that for RAP was 0.31 ($p < 0.05$). Thus, the Bland–Altman analysis revealed a systematic disparity, suggesting a weak agreement of the results of the two methods determining SPAP and RAP.

Conclusion. Our investigation demonstrated that echoCG proved to be a valid and reliable screening method for PH in patients with SCTD. More accurate estimation of SPAP and RAP measurement requires the application of invasive diagnostic methods.

Key words: echocardiography; pulmonary artery pressure; pulmonary hypertension; right heart catheterization.

For reference: Nikolaeva EV, Korsakova YuO, Kurmukov IA, et al. Possibilities for echocardiographic determination of pulmonary artery pressure in patients with systemic connective tissue diseases: Data of a rheumatology expert center. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):51–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-51-57>

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) характеризуется прогрессирующим увеличением среднего давления в легочной артерии (ЛА) и ростом легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), приводящим к развитию правожелудочковой недостаточности и, в финале, к смерти [1, 2]. Точное измерение параметров гемодинамики, включая давление в ЛА, является принципиально важным как для этапа диагностики, так и для дальнейшего ведения пациентов с ЛАГ. Катетеризация правых отделов сердца является единственным стандартом измерения давления в ЛА для диагностики ЛАГ [3–5].

Катетеризация правых отделов сердца является инвазивной процедурой, частота выполнения которой может быть лимитирована по различным причинам [6]. Поэтому продолжается поиск адекватной альтернативы инвазивной оценке гемодинамических параметров для диагностики и мониторинга ЛАГ.

Трансторакальная доплеровская эхокардиография (ЭхоКГ) рекомендуется как скрининговый неинвазивный метод выявления и динамического наблюдения пациентов с ЛАГ [3–5]. ЭхоКГ-расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА) основан на оценке систолического градиента давления на трикуспидальном клапане (ГДсТК) между правыми желудочком и предсердием с использованием модифицированного уравнения Бернулли: $4V^2$, где V – пиковая скорость струи трикуспидальной регургитации (ТР) [7]. Сумма рассчитанного давления в правом предсердии (ДПП) и систолического давления в правом желудочке (ДПЖ_{сист}) является эквивалентом СДЛА (при условии отсутствия легочного стеноза) [7].

Первые публикации о неинвазивном измерении ДЛА с помощью ЭхоКГ были очень оптимистичны [7–10]. Несмотря на очевидную простоту метода, исследование K.L. Chan и соавт. в 1987 г. [11] продемонстрировало его превосходство в сравнении с другими вариантами неинвазивной диагностики. С тех пор неинвазивное измерение СДЛА с расчетом ДПЖ_{сист} и ДПП рекомендуется как элемент стандартного ЭхоКГ-протокола [4, 5, 12]. Однако для оценки соответствия значений СДЛА по данным катетеризации правых отделов сердца и ЭхоКГ были проведены исследования, часть из которых подвергли сомнению точность неинвазивно измеренного СДЛА, в том числе на популяциях больных с системной склеродермией [13–20].

Основной целью нашего исследования был анализ диагностической точности и надежности ЭхоКГ в измерении ДЛА по сравнению с инвазивным методом на большой группе пациентов в экспертном ревматологическом центре.

Материал и методы

Протокол исследования. В анализ включено 156 парных исследований у 61 пациента с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СТЗСТ) и 26 пациентов, у кого диагноз ЛГ по данным катетеризации не подтвердился. Исследовались пациенты, поступавшие для диагностики и лечения ЛГ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2011–2014 гг. Работа выполнялась в соответствии со стандартами локального комитета по этике и в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Обследование выполнялось по единому протоколу. Завершающим этапом верификации ЛГ было проведение катетеризации правых отделов сердца. Большинству пациентов ЭхоКГ выполнялась в день катетеризации, у остальных интервал между исследованиями не превышал 5 дней.

Эхокардиография. Комплексное ЭхоКГ-исследование проводилось на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid7 (США), ESAOTE TWICE (Италия) по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ, М-режим, доплеровская ЭхоКГ (режим импульсного и постоянноволнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока.

У всех пациентов получали стандартные трансторакальные проекции и сечения. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. В процессе ЭхоКГ определялись форма и размеры камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и ЛА, исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий структур сердца.

Проводился расчет уровня СДЛА после получения значений ГДсТК и ДПП: $\text{СДЛА} = \text{ГДсТК} + \text{ДПП}$. ДПП определялось с учетом диаметра и степени коллабирования нижней полой вены (НПВ): 0–5 мм рт. ст. при нор-

мальном диаметре НПВ и коллапсе вены на вдохе >50%; 10 мм рт. ст. при дилатации вены и сохраненном коллапсировании; 15 мм рт. ст. при расширении вены и коллапсе <50%; 20 мм рт. ст., когда вена дилатирована, а ее диаметр на вдохе не меняется [21].

Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии. Использовался преимущественно яремный венозный доступ. ДПП, ДПЖ и давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) были измерены по крайней мере по трем сердечным циклам. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) было вычислено по кривой давления автоматически программным обеспечением Draeger Vista XL Nemomed.

Диагностическим критерием наличия у пациента ЛГ считалось повышение СрДЛА >25 мм рт. ст.

Статистический анализ. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. Оценка выраженности корреляции была выполнена с использованием следующей классификации: ≤0,3 – слабая; 0,31–0,5 – средняя; 0,51–0,7 – высокая; ≥0,71 – очень высокая. С целью оценки чувствительности и специфичности использовали ROC-анализ. При выполнении данного анализа были

выявлены точки по исследуемым показателям (СДЛА и ДПП) для деления пациентов на группы с наличием и отсутствием ЛГ. Для графического сравнения результатов, полученных разными методами (ЭхоКГ и катетеризация), применяли метод Блэнда–Альтмана. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические значимости, так же как и точность, были проанализированы для определения точек разделения. В зависимости от характера распределения в исследуемых группах результаты представлены в виде: среднее ± среднеквадратическое отклонение ($M \pm \sigma$) или медиана [25-й; 75-й перцентили]. В ходе анализа различия определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

По данным комплексного обследования с катетеризацией у 45 больных была выявлена ЛАГ, у 7 – ЛГ была обусловлена поражением левых отделов сердца, у 9 – гипоксемией, а у 26 пациентов диагноз ЛГ по данным катетеризации подтвержден не был. Общая характеристика больных представлена в таблице.

СрДЛА по данным катетеризации составило $40,3 \pm 15,7$ мм рт. ст. Рассчитанное при ЭхоКГ СДЛА в среднем было $72,4 \pm 33,7$ мм рт. ст., при катетеризации правых отделов сердца – $63,3 \pm 25,1$ мм рт. ст. Обнаружена высокая степень взаимосвязи величин расчетного СДЛА и измеренного СрДЛА (рис. 1). Горизонтальная и вертикальная прямые на этом графике определяют диагностический порог неинвазивного и инвазивного методов диагностики ЛГ и разделяют диаграмму на 4 части. В правой верхней части – данные, при которых диагноз подтвержден и по ЭхоКГ, и по результатам катетеризации, в левой нижней – диагноз ЛГ не подтверждался обоими методами. В правой нижней части группируются ложноотрицательные результаты, ложноположительных результатов в нашем исследовании не было.

Корреляция значений СДЛА, полученных двумя методами, была также очень высокой: $r=0,83$; стандартная ошибка регрессии (COP) 7,09 мм рт. ст. ($p < 0,00001$; рис. 2, а).

ДПП составило в среднем $8,4 \pm 4,1$ мм рт. ст. при ЭхоКГ и $6,7 \pm 5,2$ мм рт. ст. при катетеризации ($r=0,57$;

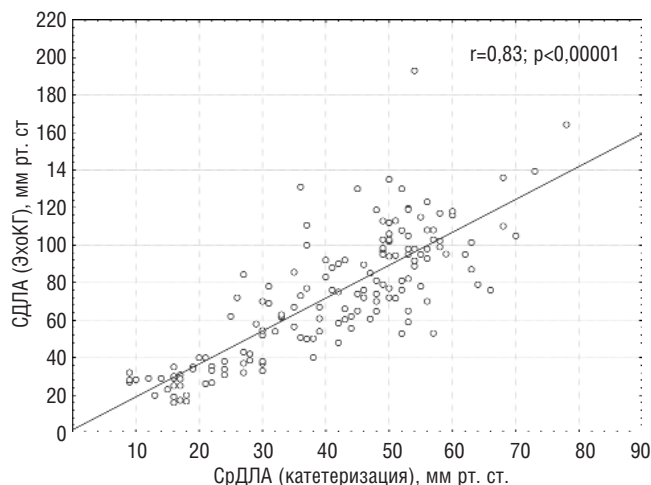


Рис. 1. Взаимосвязь СрДЛА, измеренного при катетеризации, и СДЛА, рассчитанного по данным ЭхоКГ

Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	52,4±13,6
Число мужчин	10
Число женщин	77
Диагноз:	
ЛГ нет	26
ЛАГ	45
ЛГ, связанная с поражением легких	9
ЛГ, связанная с поражением левых отделов сердца	7
Функциональный класс ЛАГ:	
I	2
II	9
III	24
IV	10
Общее количество исследований	156
ЧСС, уд/мин.	77,5±11,9
АД _{сист.} , мм рт. ст.	125,6±18,8
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	79,8±12,3
Катетеризация:	
ДПП, мм рт. ст.	6,7±5,2
ДПЖ _{сист.} , мм рт. ст.	63,3±25,1
ДПЖ _{диаст.} , мм рт. ст.	5,0±4,8
ДПЖ _{ср.} , мм рт. ст.	26,5±11,5
ДЛА _{сист.} , мм рт. ст.	62,6±25,1
ДЛА _{диаст.} , мм рт. ст.	26,9±11,7
СрДЛА, мм рт. ст.	40,3±15,7
ДЗЛА, мм рт. ст.	9,6±3,5
СВ, л/мин	5,2±1,7
СИ, л/мин/м²	3,0±0,8
SpO₂, %	95,9±3,2
ЛСС, ед. Вуда	7,0±4,9
ЭхоКГ:	
скорость ТР, м/с	3,9±1,0
ГДсТК, мм рт. ст.	64,2±31,6
ДПП, мм рт. ст.	8,4±4,1
СДЛА, мм рт. ст.	72,4±33,7

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, СВ – сосудистый выброс, СИ – сердечный индекс, SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом.

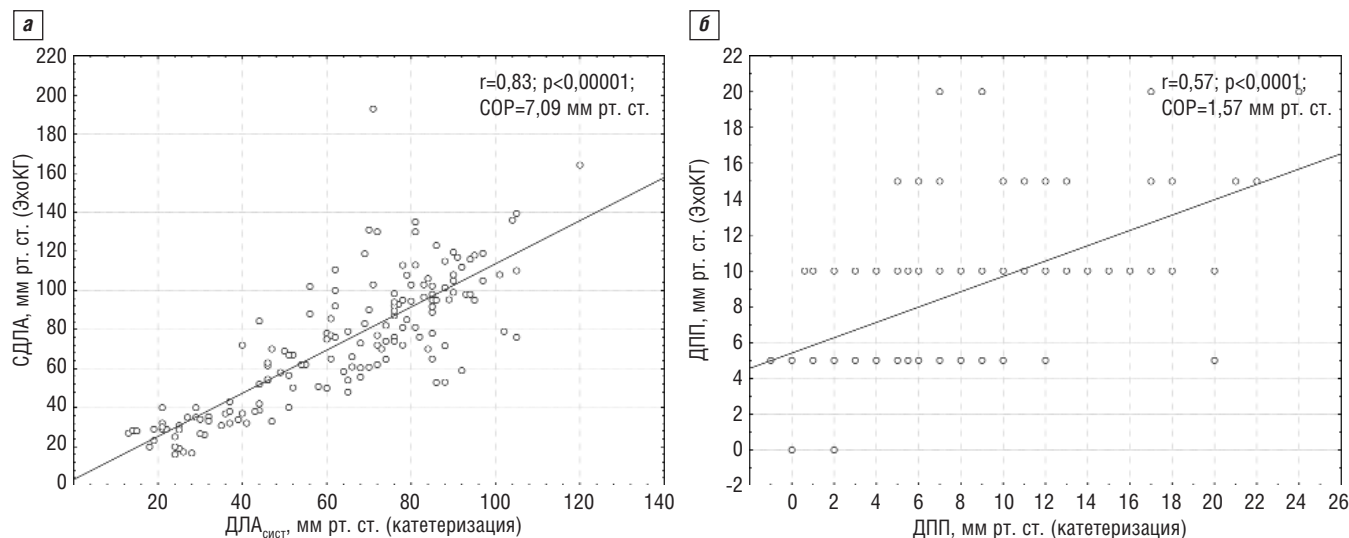


Рис. 2. Взаимосвязь измеренных при катетеризации и рассчитанных по данным ЭхоКГ СДЛА (а) и ДПП (б)

$p < 0,0001$). Корреляция ДПП, рассчитанного при ЭхоКГ и измеренного при катетеризации, была высокой: $r = 0,57$; $\text{COP} = 1,57$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$; рис. 2, б).

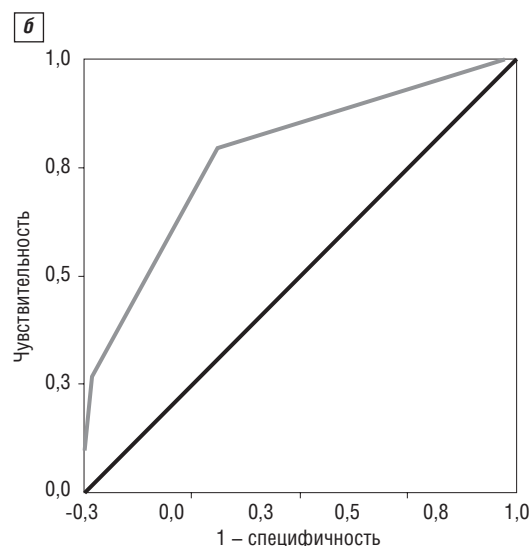
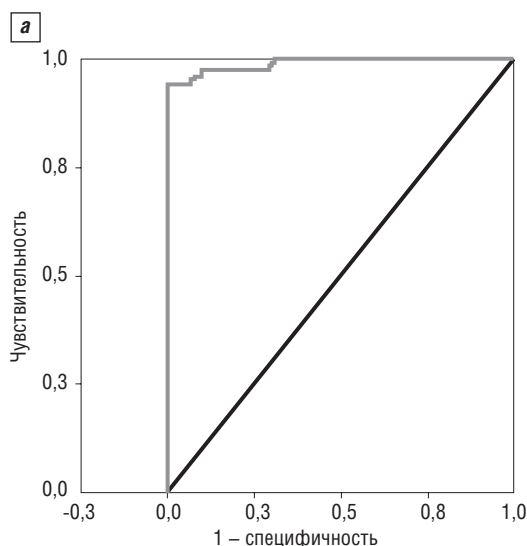
Несмотря на высокие коэффициенты корреляции, 7 пациентам диагноз ЛГ был установлен только по результатам катетеризации, а при ЭхоКГ признаки ЛГ отсутствовали. Как уже сообщалось выше, ложноположительных ЭхоКГ-заключений получено не было (см. рис. 1).

ЭхоКГ как метод скрининга ЛГ продемонстрировала хорошие чувствительность (94%) и специфичность (100%) для точки разделения СДЛА, соответствующей 40,01 мм рт. ст. [площадь под кривой (AUC) 0,99; $p < 0,0001$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–1,01] (рис. 3, а). Менее впечатляющие результаты получены при анализе показателей ДПП. ЭхоКГ-определение ДПП по существующим методикам показало хорошие чувствительность (79%) и специфичность (69%) для точки разделения ДПП,

соответствующей 5 мм рт. ст. (AUC=0,79; $p < 0,0001$; 95% ДИ 0,70–0,95; рис. 3, б).

У пациентов с низким уровнем СрДЛА (по данным катетеризации) расхождение показателей по ЭхоКГ > 10 мм рт. ст. наблюдалось в 5% исследований, а расхождений > 20 мм рт. ст. не отмечено. У больных с высоким уровнем СрДЛА расхождение показателей > 10 мм рт. ст. выявлено в 28,9% исследований, а > 20 мм рт. ст. – в 34,2%.

Анализ согласия Блэнда–Альмана показал отклонение $+8,22$ мм рт. ст. для СДЛА (95% ДИ 6,6–12,8; рис. 4, а) и $+1,56$ мм рт. ст. для ДПП (95% ДИ 0,85–2,27; рис. 4, б). Стандартное отклонение разностей составило 18,4 для СДЛА и 4,5 для ДПП. Обнаружена зависимость разностей показателей от среднего их значения, более значимая для СДЛА. Коэффициент корреляции для СДЛА составил 0,43 ($p < 0,001$; см. рис. 4, а) и 0,31 ($p < 0,05$; см. рис. 4, б) для



	AUC	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
СДЛА	0,99	0,000	0,98–1,00	40,01	94	100

	AUC	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
ДПП	0,79	0,000	0,70–0,95	5,0	79	69

Рис. 3. Характеристическая кривая СДЛА (а) и ДПП (б), рассчитанных по данным ЭхоКГ

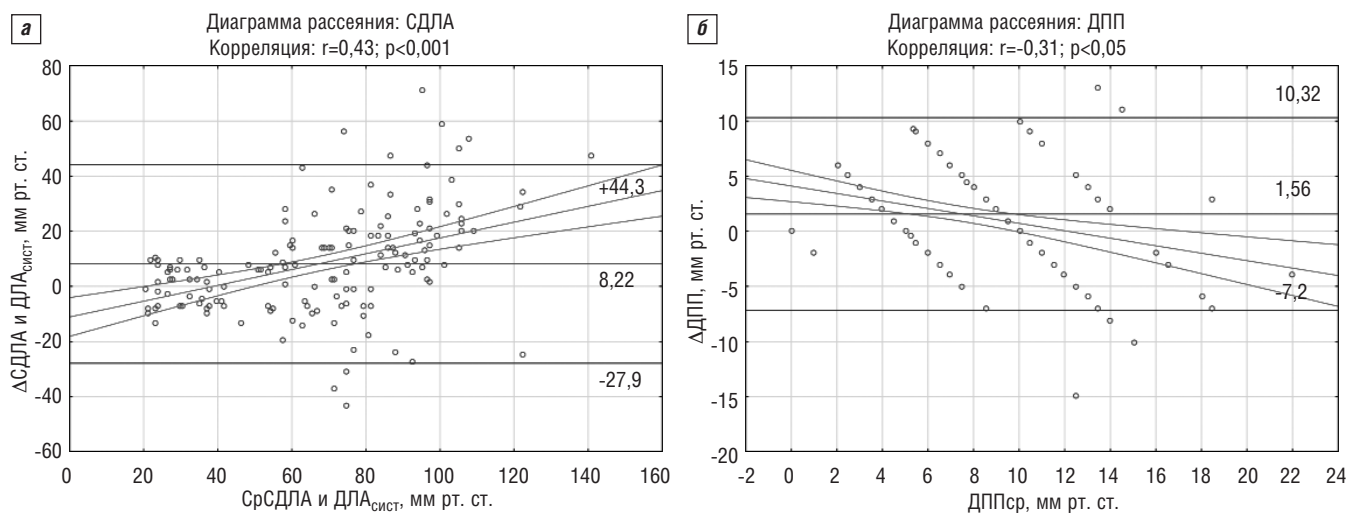


Рис. 4. Диаграмма сравнения результатов неинвазивного и инвазивного методов определения СДЛА (а) и ДПП (б), метод Блэнда–Альтмана

ДПП. Таким образом, анализ Блэнда–Альтмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения как СДЛА, так и ДПП.

Обсуждение

В нашем исследовании мы оценили возможности ЭхоКГ в диагностике ЛГ у пациентов с ревматическими заболеваниями. Наши результаты показали взаимосвязь между рассчитанными разными методами значениями СДЛА. Кроме того, полученные данные свидетельствуют, что при помощи ЭхоКГ ЛГ диагностировалась с высокой чувствительностью и специфичностью.

Наши данные соответствуют результатам предшествующих исследований. Тридцать лет назад первая публикация Р. Yock и R. Porro [7] продемонстрировала тесную связь между результатами инвазивных и неинвазивных исследований у 54 пациентов ($r=0,93$; $\text{COP}=8$ мм рт. ст.). М. Berger и соавт. [8] описали еще более строгую корреляцию, когда инвазивное и неинвазивное исследования проводились одновременно почти у всех пациентов ($r=0,97$; $\text{COP}=4,9$ мм рт. ст.). Р. Currie и соавт. [9] оценили точность неинвазивно измеренного ДПЖ_{сист} в сравнении с катетеризацией правых отделов сердца у 127 пациентов и описали очень хорошую взаимосвязь ($r=0,96$; $\text{COP}=7$ мм рт. ст.). J. Vázquez de Prada и соавт. [10] провели подобное обследование 34 пациентов с интервалом 24–48 ч между исследованиями; они показали также высокий коэффициент корреляции ($r=0,96$). В то же время результаты крупного исследования двух методов оценки СДЛА на когорте пациентов с ЛАГ, включенных в регистр REVEAL, свидетельствуют, что временной интервал не оказывал влияния на связь результатов ЭхоКГ и катетеризации. Значения, полученные при катетеризации и ЭхоКГ, были одинаково близки, когда тестирование проводилось в один день, в течение месяца, с интервалом от 1 до 3 мес и от 3–6 до 6–12 мес [16].

Хотя неинвазивная оценка СДЛА рекомендована руководствами и широко используется в клинической практике, недостатки этой методики в больших клинических исследованиях изучались только последние несколько лет. Одной из первых публикаций, ставящих под сомнение точность этого метода, было сообщение

S. Arcasoy и соавт. [22], которые отметили, что при проведении ЭхоКГ 374 пациентам с прогрессирующим заболеванием легких в 52% случаев оценка давления была неточной, а в 48% диагноз ЛГ был ошибочным. Неинвазивная оценка СДЛА была невозможна в 57% случаев. Авторы предположили, что факторы, имеющие отношение к хроническому легочному заболеванию (по всей видимости, эмфизема), могли влиять на результаты, например ограничивая точную визуализацию и измерение потока ТР.

В работе S. Greiner и соавт. [23] 20% пациентов были исключены из исследования в связи с трудностями визуализации ТР. У 53% из них ЛГ с $\text{СрДЛА} \geq 25$ мм рт. ст. была диагностирована во время катетеризации, подтверждая, что отсутствие измеримой трикуспидальной недостаточности при ЭхоКГ не исключает ЛГ.

Недавние метаанализы R. Zhang и соавт. ($n=736$; 6 исследований) [24], S. Janda и соавт. ($n=1485$; 29 исследований) [25] и M. Taleb и соавт. ($n=522$; 9 исследований) [26] были посвящены оценке чувствительности и специфичности ЭхоКГ в оценке СДЛА. Интервал между ЭхоКГ и катетеризацией правых отделов сердца колебался от 2 ч до 90 дней. Результаты метаанализов не оправдали ожидания. Точность, вычисленная M. Taleb и соавт. [26], была низкой (73%), и хотя во всех трех метаанализах отмечалась высокая чувствительность (82; 83 и 88% соответственно), специфичность оказалась недостаточной (68; 72 и 56% соответственно) [24–26].

Проведенный в нашем исследовании статистический анализ с построением характеристических кривых демонстрирует высокую диагностическую точность для СДЛА в точке разделения 40,01 мм рт. ст. ($\text{AUC}=0,99$; $p<0,0001$; 95% ДИ 0,98–1,01) с чувствительностью 94% и специфичностью 100% (см. рис. 3, а). Более высокий показатель точки разделения, чем в вышеописанных исследованиях [24–26], равный используемому в практике пограничному значению СДЛА по ЭхоКГ – 40 мм рт. ст., показывает большую специфичность для диагноза ЛГ, но приводит к появлению ложноотрицательных результатов (у 7 пациентов нашей когорты диагноз ЛГ был установлен только на основании катетеризации).

Для сравнения результатов измерений одного показателя, выполненных разными способами, нами был ис-

пользован метод оценки согласованности Блэнда—Альтмана. Для каждой пары измерений вычисляется разность, средняя разность характеризует систематическое расхождение, стандартное отклонение — степень разброса результатов. При идентичности двух методик одного измерения должна отсутствовать зависимость систематического расхождения от величины признака.

Нами было найдено лишь несколько исследований, оценивающих точность ЭхоКГ с использованием этого статистического метода. Анализ Блэнда—Альтмана показал, что отклонение для ЭхоКГ-оценки СДЛА составило 9,1 мм рт. ст. (95% ДИ от -24,4 до 42,6) в исследовании С. Zhang и соавт. [27]; -2,0 мм рт. ст. (95% ДИ от -18,1 до 14,1) и 1,0 мм рт. ст. для ДПП (95% от 0,1 до 1,9) в исследовании S. Greiner и соавт. [23], 1,9 мм рт. ст. (95% ДИ от -7,9 до 11,6) в исследовании R. Laver и соавт. [28].

Наши результаты близки к исследованию С. Zhang и соавт. [27]. Отклонение для СДЛА, измеренного при ЭхоКГ, составило 8,22 мм рт. ст. (95% ДИ 6,6–12,8) и 1,56 мм рт. ст. для ДПП (95% ДИ 0,85–2,27). Стандартное отклонение разностей составило 18,4 мм рт. ст. для СДЛА и 4,5 мм рт. ст. для ДПП, что сопоставимо с самими значениями показателей. Для СДЛА коэффициент корреляции составил 0,43 ($p < 0,001$; см. рис. 4, а) и 0,31 ($p < 0,05$; см. рис. 4, б) для ДПП. Обнаруженная зависимость разностей от среднего их значения выявляет систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения как СДЛА, так и ДПП. Обращает на себя внимание форма диаграммы рассеяния, особенно СДЛА (см. рис. 4, а). Отсутствие показателей в верхней левой части диаграммы согласуется с отсутствием ложноположительных заключений, о чем уже сообщалось выше. Несколько вытянутая форма расположения значений свидетельствует о наличии тренда, что подтверждается значимым коэффициентом корреляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoeper M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:42–50.
2. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24–8 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012;84(5):24–8 (In Russ.)].
3. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4–23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(9):4–23 (In Russ.)].
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297
5. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
6. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):538–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.033
7. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984 Oct;70(4):657–62. DOI: 10.1161/01.CIR.70.4.657
8. Berger M, Haimowitz A, van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(2):359–65. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80172-8
9. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(4):750–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80477-0

Высокий положительный коэффициент корреляции для СДЛА подтверждается фактом, что у больных с уровнем СрДЛА >40 мм рт. ст. доля расхождения показателей >10 мм рт. ст. составила 28,9% исследований, а >20 мм рт. ст. — 34,2% (см. выше).

Еще один факт, свидетельствующий о систематическом расхождении, — 6,5% показателей не входили в интервал двух стандартных отклонений для СДЛА и 3,3% для ДПП — при анализе данных методом Блэнда—Альтмана.

Все вышеперечисленное свидетельствует о невозможности использования расчетных показателей СДЛА и ДПП в оценке абсолютных значений ДЛА_{сист} и ДПП, что диктует необходимость проведения инвазивной диагностики в случаях динамической оценки, в том числе эффективности лечения.

Заключение

Наше исследование подтверждает возможность использования в крупных экспертных центрах ЭхоКГ-определения СДЛА как метода скрининга пациентов на наличие ЛГ, что обуславливается его высокой чувствительностью и специфичностью. Трансторакальная ЭхоКГ не может быть эквивалентом инвазивного метода определения давления, поскольку допускает грубые отклонения от абсолютных значений.

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.

10. Vázquez de Prada JA, Ruano J, Martín-Duran R, et al. Noninvasive determination of pulmonary arterial systolic pressure by continuous wave Doppler. *Int J Cardiol.* 1987;16(2):177–84. DOI: 10.1016/0167-5273(87)90249-X
11. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, et al. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(3):549–54. DOI: 10.1016/S0735-1097(87)80047-5
12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
13. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):615–21. DOI: 10.1164/rccm.200811-1691OC
14. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest.* 2011;139(5):988–93. DOI: 10.1378/chest.10-1269
15. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4058–62. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.005
16. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail.* 2011;17(2):56–64. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x
17. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(4):461–6. DOI: 10.1093/rheumatology/keh067
18. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, et al. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr.* 2007 Oct;8(5):317–21. DOI: 10.1016/j.euje.2006.06.002
19. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):458–65.
20. Kobal EA, Danilov NM, Martynyuk TV, et al. Transthoracic doppler echocardiography and right heart catheterization in the assessment of systolic pulmonary artery pressure in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Milan: European society of hypertension; 2011. № 238.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
22. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735–40. DOI: 10.1164/rccm.200210-1130OC
23. Greiner S, Jud A, Aurich M. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug 21;3(4):e001103. DOI: 10.1161/JAHA.114.001103
24. Zhang RF, Zhou L, Ma GF, et al. Diagnostic value of transthoracic Doppler echocardiography in pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010 Dec;23(12):1261–4. DOI: 10.1038/ajh.2010.188
25. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011;97(8):612–22. DOI: 10.1136/hrt.2010.212084
26. Taleb M, Khuder S, Tinkel J, Khouri SJ. The diagnostic accuracy of Doppler echocardiography in assessment of pulmonary artery systolic pressure: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2013 Mar;30(3):258–65. DOI: 10.1111/echo.12061
27. Zhang C, Huang T, Huang X, et al. Inaccuracy of doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in adult atrial septal defect patients with pulmonary arterial hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(19):3389–95.
28. Laver RD, Wiersema UF, Bersten AD. Echocardiographic estimation of mean pulmonary artery pressure in critically ill patients. *Crit Ultrasound J.* 2014 Jul 2;6(1):9. DOI: 10.1186/2036-7902-6-9

Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом

Жебрун Д.А.^{1,2}, Маслянский А.Л.², Титов А.Г.², Патрухин А.П.¹,
Костарева А.А.², Гольцева И.С.², Арсентьева Н.А.¹, Любимова Н. Е.¹, Тотолян А.А.^{1,2}

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14; ²197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

¹Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;
²V.A. Almazov Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia
¹14 Mir St., Saint Petersburg 197101;
²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Контакты:
Дарья Анатольевна Жебрун;
zhebrun
@almazovcentre.ru

Contact:
Daria Zhebrun; zhebrun
@almazovcentre.ru

В последние годы активно изучается роль хемокинов в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА). Ангиогенные и ангиостатические хемокины являются важными медиаторами ангиогенеза при образовании и распространении паннуса. В клинко-иммунологических исследованиях основным биоматериалом являются периферическая кровь и синовиальная жидкость (СЖ). При этом именно анализ СЖ может обеспечить наиболее информативные результаты, поскольку дает представление о тех процессах, которые происходят локально внутри сустава.

Цель исследования — сравнительный анализ содержания ряда CXС-, СС- и CX3С-хемокинов в СЖ пациентов с РА, остеоартрозом (ОА) и с травмами суставов.

Материал и методы. Методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) было проанализировано содержание CXС-, СС- и CX3С-хемокинов в СЖ и сыворотке крови пациентов с РА (n=20), ОА (n=9) и в контрольной группе (n=9).

Результаты и обсуждение. Содержание CCL24/эотаксина-2, а также ангиостатических хемокинов CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, CXCL11/ITAC, CXCL13/BCA-1 в СЖ было выше в группе РА по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ОА.

Установлена прямая корреляционная связь между содержанием CCL5/RANTES в СЖ и индексом DAS28, а также общей оценкой состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале, прямая корреляционная связь между содержанием CCL2/MCP-1 в СЖ и содержанием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови. Показано, что содержание в СЖ CXCL5/ENA78 и CXCL7/NAP-2 зависит от наличия АЦЦП в сыворотке крови. В сыворотке крови при РА было повышено содержание CXCL13/BCA-1 по сравнению с ОА и содержание CXCL7/NAP-2 по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хемокины; синовиальная жидкость; DAS28; ангиогенез.

Для ссылки: Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):58–62.

LEVELS OF ANGIOGENESIS-REGULATORY CHEMOKINES IN THE SYNOVIAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zhebrun D.A.^{1,2}, Maslyansky A.L.², Titov A.G.², Patrukhin A.P.¹,
Kostareva A.A.², Goltseva I.S.², Arsenyeva N.A.¹, Lyubimova N.E.¹, Totolyan A.A.^{1,2}

The role of chemokines in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) has been actively investigated in recent years. Angiogenic and angiostatic chemokines are important mediators of angiogenesis in the development and extent of pannus. Peripheral blood and synovial fluid (SF) is a major biomaterial in clinical and immunological studies. At the same time, it is the SF test that may yield the most informative results since that gives an idea of the processes that occur locally within a joint.

Objective: to perform a comparative analysis of the levels of a number of CXС, CC, and CX3С chemokines in the SF of patients with RA, osteoarthritis (OA), and joint injuries.

Subjects and methods. The multiplex analysis using xMAP technology (Luminex, USA) was used to analyze levels of CXС, CC, and CX3С chemokines in SF and serum of patients with RA (n = 20), OA (n = 9) and controls (n = 9).

Results and discussion. The SF levels of CCL24/eotaxin-2, as well as those of the angiostatic chemokines CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, CXCL11/ITAC, and CXCL13/BCA-1 were higher in the RA group than in the control and OA groups. There was a direct correlation between SF levels of CCL5/RANTES and DAS28, as well as patient global disease activity assessment on visual analogue scale, and that between the level of CCL2/MCP-1 in the SF and that of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in the serum. The SF concentrations of CXCL5/ENA78 and CXCL7/NAP-2 were shown to depend on the presence of serum anti-CCP. Serum CXCL13/BCA-1 levels were higher in RA than those in OA, as that of CXCL7/NAP-2 than in the control group.

Key words: rheumatoid arthritis; chemokines; synovial fluid; DAS28; angiogenesis.

For reference: Zhebrun DA, Maslyansky AL, Titov AG, et al. Levels of angiogenesis-regulatory chemokines in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):58–62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-58-62>

Поступила 30.06.14

Ревматоидный артрит (РА) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний [1]. Важнейшей чертой РА является образование паннуса — гипертрофированной синовиальной оболочки, в которой идет активный процесс ангиогенеза [2]. В последнее

время, преимущественно в работах зарубежных авторов, активно изучается роль хемокинов в ангиогенезе и воспалении при РА. Хемокины, представляющие собой подсемейство хемотаксических цитокинов, играют ключевую роль как в нормальных, так и в патологических процессах в организме: иммунных

и воспалительных реакциях, вирусных инфекциях, ангиогенезе, клеточной дифференцировке, продукции коллагена, пролиферации гематопозитических предшественников, опухолевом росте и метастазировании, онтогенезе центральной нервной системы. В зависимости от расположения консервативных цистеинов в белковой молекуле хемокины подразделяются на 4 семейства: CXC, CC, CX3C и C. Среди представителей как CC-, так и CXC-семейства выделяют соединения, обладающие ангиогенными либо ангиостатическими свойствами. К ангиогенным относят, например, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CXCL1/Gro- α , CXCL2/Gro- β , CXCL3/Gro- γ , CXCL5/ENA78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8 и пр., а к ангиостатическим – CCL21/SLC, CXCL4/PF4, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA-1. Единственный представитель CX3C-хемокинов – CX3CL1/фракталин – также является мощным ангиогенным медиатором [3]. В исследованиях на клиническом материале наиболее часто используют сыворотку крови и синовиальную жидкость (СЖ). При этом именно анализ СЖ может обеспечить наиболее информативные результаты, поскольку дает представление о тех процессах, которые происходят локально внутри сустава. Однако существенной проблемой при исследовании образцов СЖ может стать определение нормальных значений содержания хемокинов. В предыдущей работе нами было проведено определение содержания широкого спектра хемокинов в СЖ в контрольной группе, в которую вошли пациенты с травмами в анамнезе без признаков активного воспаления в момент исследования [4]. В группу сравнения наиболее часто включаются пациенты с остеоартрозом (ОА), так как в этом случае первичным патологическим процессом является поражение суставного хряща, тогда как гипертрофические процессы в синовии и ангиогенез существенно менее выражены, чем при РА, или не присутствуют вообще.

Цель работы – сравнительный анализ содержания CXC-, CC- и CX3C-хемокинов в СЖ больных РА, ОА и с травмами суставов.

Материал и методы

В исследование включено 38 больных, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, СПб ГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр», а также в СПб ГУЗ «Городская туберкулезная больница №2». В основную группу вошли 20 пациентов с РА, в группу сравнения – 9 пациентов с ОА. В контрольную группу («относительная норма») были включены 9 человек с травмами суставов в анамнезе, при отсутствии признаков активного воспалительного процесса на момент проведения исследования по лабораторным показателям.

Таблица 1 Общая характеристика групп обследованных

Характеристика	РА	ОА	Контрольная группа
Число пациентов	20	9	9
Пол, n (%):			
мужчины	4 (20)	2 (22,2)	2 (22,2)
женщины	16 (80)	7 (77,8)	7 (77,8)
Средний возраст, годы, M $\pm$ SD	44,6 $\pm$ 12,1	67,0 $\pm$ 10,5	47,9 $\pm$ 24,2
DAS28, M $\pm$ SD	4,74 $\pm$ 1,14	–	–

телям (нормальные значения СОЭ, С-реактивного белка – СРБ, количества лейкоцитов в анализе крови), а также при отсутствии артроскопических признаков синовита [4, 6]. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Образцы СЖ отбирались хирургом при плановых оперативных вмешательствах (ревизионная артроскопия, диагностическая артроскопия, эндопротезирование, артроскопическая синовэктомия). СЖ отбирали в стерильный шприц, переносили в стерильные пробирки и центрифугировали при 1000 g при +4 °C в течение 15 мин. Надосадочную жидкость отбирали в сухую пробирку, замораживали и хранили при -80 °C. Образцы крови забирали в вакуумные пробирки, выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин и далее центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин для отделения сыворотки. На проведение данного исследования было получено согласие этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Для оценки активности РА был использован индекс DAS28, учитывающий число болезненных суставов, число припухших суставов, СОЭ и общую оценку состояния здоровья больных по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Стадия РА оценивалась рентгенологически (по Штейнброкеру) [5]. Определяли концентрацию ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Abbott Architect 8000 (США), концентрацию антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе фирмы Euroimmun AG (Германия).

Проведение анализа. Содержание хемокинов в СЖ и сыворотке крови определяли с помощью мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Panel I-III (Millipore, США) согласно инструкциям производителя. Для считывания результатов использовали прибор MAGPIX® (Millipore, США). Проводили определение концентраций следующих хемокинов: CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CCL24/эотаксин-2, CCL26/эотаксин-3, CCL21/SLC, CXCL1-3/Gro, CXCL5/ENA78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CX3CL1/фракталин.

Статистическая обработка. Анализ результатов и статистическую обработку проводили в программах GRAPH Pad Prism 5.0, 6.02 и MS Excel. Значения концентрации, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода, принимались равными значению нижней границы. Если значение концентрации превышало верхнюю границу чувствительности, то концентрацию принимали равной верхней границе. При наличии нормального распределения для сравнения групп использовали t-тест, корреляцию по Пирсону; при отсутствии нормального распределения – критерий Манна–Уитни, ранговую корреляцию по Спирмену. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-го; 75-го перцентилей].

Содержание трех из шести проанализированных CC-хемокинов – CCL5/RANTES, CCL24/эотаксина-2 и CCL26/эотаксина-3 – оказалось выше в группе РА по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация CCL24/эотаксина-2 повышена и по сравнению с груп-

Таблица 2 Содержание хемокинов в СЖ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Хемокин	Концентрация в СЖ, пг/мл			p (при сравнении с РА)	
	контрольная группа	ОА	РА	контроль	ОА
CCL2/MCP-1	1424,0 [360,0; 4772,0]	1963,0 [1389,0; 2663,0]	801,9 [423,2; 2219,0]	0,522	0,212
CCL5/RANTES	71,5 [45,3; 423,5]	507,6 [163,6; 1864,0]	649,5 [239,6; 1056,0]	0,039	0,979
CCL11/эотаксин	32,4 [17,1; 48,8]	41,5 [36,4; 75,8]	45,1 [31,4; 61,7]	0,247	0,811
CCL24/эотаксин-2	324,2 [126,4; 661,4]	333,9 [190,3; 481,0]	981,4 [377,7; 1697,0]	0,034	0,028
CCL26/эотаксин-3	4,9 [2,5; 10,7]	9,7 [1,7; 14,1]	13,71 [5,4; 135,0]	0,046	0,232
CCL21/SLC	772,7 [380,8; 1726,0]	1297,0 [881,5; 1650,0]	868,7 [441,4; 1745,0]	0,883	0,276
CXCL1-3/Gro*	1205* [597; 7550*]	2189,0 [598,0; 3340,0]	4609,0 [519,0; 7410,0]	0,460	0,144
CXCL5/ENA78	20,7 [8,0; 1508,0]	36,4 [31,1; 54,3]	25,0 [1,9; 94,5]	0,208	0,409
CXCL6/GCP-2	80,0 [28,0; 231,5]	61,4 [46,1; 180,9]	81,0 [56,0; 375,6]	0,302	0,276
CXCL7/NAP-2	9979,0 [4201,0; 40 603,0]	15 836,0 [6882,0; 62 561,0]	6818,0 [5738,0; 17 176,0]	1,000	0,212
CXCL8/IL-8	124,4 [32,1; 1757,0]	138,0 [119,0; 285,0]	606,2 [284,1; 3377,0]	0,094	0,021
CXCL9/MIG	1589,0 [583,0; 2612,0]	1717,0 [1287,0; 2594,0]	15 653,0 [6782,0; 21 241,0]	<0,0001	0,003
CXCL10/IP-10	888,6 [375,5; 2054,0]	1306,0 [612,3; 3340,0]	6759,0 [4208,0; 9951,0]	0,0002	0,012
CXCL11/I-TAC	9,9 [2,6; 17,2]	13,2 [5,2; 30,6]	76,0 [58,8; 180,4,0]	0,003	0,003
CXCL12/SDF-1	1606,0 [1266,0; 2721,0]	2112,0 [1172,0; 2699,0]	1850,0 [1499,0; 3072,0]	0,522	0,979
CXCL13/BCA-1	49,0 [14,9; 204,3]	93,2 [34,8; 187,8]	329,1 [215,3; 1961,0]	0,004	0,043
CX3CL1/фракталкин	1373,0 [1077,0; 33 718,0]	2577,0 [705,0; 10 252,0]	6786,0 [2490,0; 139 400,0]	0,181	0,220

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – концентрация CXCL1-3/Gro приводится в единицах флюоресценции (mean fluorescent units, MFI).

пой ОА (см. табл. 2). Уровни четырех ангиостатических CXС-хемокинов (CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, CXCL11/ITAC, CXCL13/BCA-1) были значительно выше при РА по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ОА (см. табл. 2). Содержание CX3CL1/фракталкина в СЖ в группе РА и группах сравнения не различалось.

Уровень CCL5/RANTES у пациентов с высокой активностью РА (DAS28>5,1) был выше, чем при умеренной и низкой активности болезни (2,6≤DAS28≤5,1; рис. 1, а). Он коррелировал с индексом DAS28 (рис. 1, б) и с общей оценкой активности заболевания больным (рис. 1, в).

Концентрация CCL2/MCP-1 в СЖ коррелировала с уровнем АЦЦП в сыворотке крови (рис. 2, а). Содержание CXCL5/ENA78 было выше у больных с серопозитивным по АЦЦП РА, тогда как для CXCL7/NAP-2 наблюдалась обратная ситуация (рис. 2, б).

В сыворотке крови при РА уровень CXCL13/BCA-1 был достоверно выше, чем при ОА, содержание CXCL7/NAP-2 – выше и концентрация CCL5/RANTES – ниже, чем в контроле (табл. 3).

Обсуждение

Роль хемокинов в развитии и поддержании воспаления, а также в процессах ангиогенеза при РА в последние годы изучается достаточно широко. В литературе встречаются противоречивые данные о содержании хемокинов СС- и CXС-классов в СЖ при РА по сравнению с ОА. Например, как и в нашей работе, некоторыми исследователями показано повышенное содержание CCL11/эотаксина, CXCL1/Gro-α, CXCL8/IL-8 и CCL5/RANTES в СЖ пациентов с РА. Однако при этом они наблюдали пониженное содержание CXCL9/MIG и CXCL5/ENA78 [7, 8]. Другие авторы обнаружили повышенное содержание CCL5/RANTES и CXCL8/IL-8 при РА по сравнению с ОА и подагрой [9]. Встречаются данные о более высоких уровнях ангиостатических хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в СЖ при РА по сравнению с ОА. Более того, продукция этих трех хемокинов изолированными синовиоцитами при РА также была выше, чем при ОА [10]. Есть работы, подтверждающие различия в содержании и некоторых других хемокинов, например CCL1, CCL13, CCL19

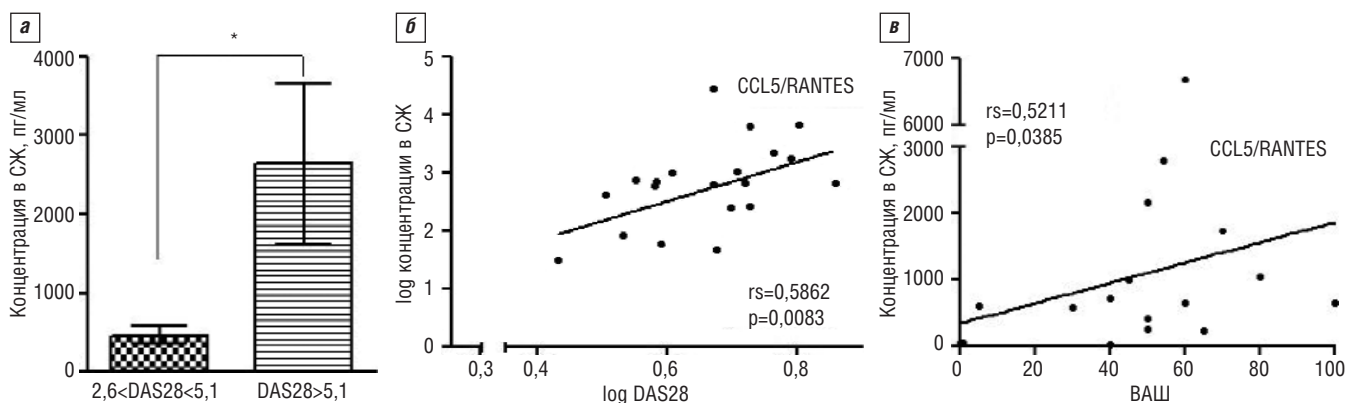


Рис. 1. Связь между содержанием CCL5/RANTES в СЖ пациентов и показателями активности РА (а), DAS28 (б) и общей оценкой активности заболевания больным (в)

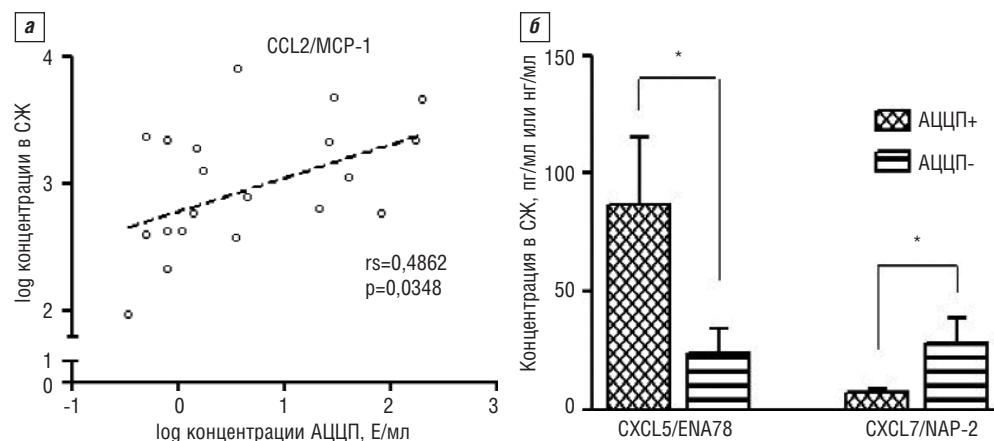


Рис. 2. Зависимость между содержанием хемокинов в СЖ и АЦЦП в сыворотке крови при РА

и CCL21, CCL24, CCL27 в СЖ больных РА, ОА и в нормальной СЖ [8, 11]. Показано, что при РА высокий уровень CCL5/RANTES в СЖ ассоциируется с более выраженным прогрессированием деструкции суставов, а также может отражать интенсивность клеточной инфильтрации синовиальной оболочки [12].

Судя по результатам настоящего исследования, четыре хемокина CXС-класса – CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC и CXCL13/BCA-1, – а также CCL24/эотаксин-2 могут рассматриваться в качестве новых потенциальных биомаркеров РА, поскольку более высокое содержание их в СЖ при РА по сравнению с ОА и контрольной группой сопровождалось также повышенной экспрессией мРНК этих хемокинов в синовиальной оболочке [13, 14]. CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC и CXCL13/BCA-1 представляют собой индуцируемые интерфероном хемокины с ангиостатическими функциями и являются лигандами рецептора CXCR3 [15]. Все они по принципу обратной связи подавляют пролиферацию эндотелиоцитов и ангиогенез, индуцированный фактором роста сосудистого эндотелия [16]. Видимо, такое увеличение

экспрессии мРНК и содержания этих ангиостатических медиаторов говорит о возникновении компенсаторных процессов при патологическом ангиогенезе и воспалении синовиальной оболочки.

Исследования, касающиеся роли эотаксина при РА, малочисленны. В одном из них было показано, что экспрессия CCL24/эотаксина-2 и рецепторов CCR2 и CCR5 в синовии при РА выше, чем у пациентов с повреждением мениска [17]. Нами впервые на клиническом материале обнаружено увеличение содержания CCL24/эотаксина-2 в СЖ при РА, которое сопровождалось повышенной экспрессией его мРНК в синовии по сравнению с контрольной группой и ОА [14]. CCL24/эотаксин-2 входит в подсемейство эотаксина наряду с CCL11/эотаксином и CCL26/эотаксином-3. Все они имеют сходные функции и в основном являются хемоаттрактантами для эозинофилов и базофилов. Наши данные показывают необходимость более детального изучения роли эотаксина в развитии РА.

Работ по исследованию хемокинов в сыворотке крови при РА множество. Встречаются интересные данные

Таблица 3 Содержание хемокинов в сыворотке крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Хемокин	Концентрация в сыворотке крови, пг/мл			р (при сравнении с РА)	
	контрольная группа	ОА	РА	контроль	ОА
CCL2/MCP-1	481,3 [359,7; 781,8]	453,9 [225,2; 720,2]	318,6 [167,5; 516,3]	0,053	0,248
CCL5/RANTES	12 094,0 [83 627,0; 202 227,0]	55 398,0 [20 796,0; 83 930,0]	70 754,0 [46 853,0; 99 670,0]	0,021	0,249
CCL11/эотаксин	162,2 [121,4; 235,1]	109,9 [90,2; 174,5]	137,1 [86,5; 201,0]	0,183	0,708
CCL24/эотаксин-2	900,1 [455,5; 1269,0]	76 [312,9; 1327,0]	596,9 [352,8; 1343,0]	0,627	0,832
CCL26/эотаксин-3	6,5 [4,9; 11,9]	7,9 [1,9; 11,9]	7,8 [0,7; 15,0]	0,725	0,869
CCL21/SLC	419,9 [336,6; 589,1]	441,4 [375,3; 551,8]	352,0 [228,8; 583,9]	0,377	0,267
CXCL1-3/Gro *	8949 [5447,0; 11 326,0]	5940,0 [2889,0; 7751,0]	6607,0 [4137,0; 8673,0]	0,158	0,409
CXCL5/ENA78	712,5 [495,4; 799,0]	682,3 [461,9; 920,3]	766,5 [443,1; 1070,0]	0,613	0,358
CXCL6/GCP-2	92,1 [56,0; 124,7]	79,8 [53,5; 92,0]	72,3 [52,5; 145,7]	0,947	0,869
CXCL7/NAP-2	633 284,0 [479 100,0; 844 241,0]	738 723 [562 315; 816 088]	857 040 [766 843; 935 767]	0,009	0,051
CXCL8/IL-8	42,0 [26,8; 114,9]	32,7 [16,4; 247,9]	29,1 [3,2; 51,9]	0,597	0,183
CXCL9/MIG	807,0 [430,8; 2575,0]	1277,0 [495,4; 1452,0]	742,4 [435,6; 1380,0]	0,676	0,383
CXCL10/IP-10	252,8 [107,7; 835,9]	227,0 [156,5; 446,5]	233,8 [145,4; 375,4]	0,912	0,759
CXCL11/I-TAC	47,2 [28,3; 195,1]	30,0 [14,5; 47,2]	51,9 [29,0; 130,1]	0,895	0,056
CXCL12/SDF-1	2405 [1352,0; 3150,0]	1827,0 [1405,0; 2616,0]	2719,0 [1823,0; 3266,0]	0,391	0,626
CXCL13/BCA-1	40,7 [31,4; 92,1]	30,1 [21,0; 45,4]	62,4 [37,6; 113,9]	0,187	0,022
CX3CL1/фракталкин	2994,0 [1373; 16 283]	6786 [3136; 10 252]	10 252 [3781; 63 624]	0,114	0,419

о взаимосвязи содержания CCL2/MCP-1 в плазме крови с показателями активности и содержанием лейкоцитов при РА [18, 19]. В одной из работ было высказано предположение, что цитокиновый профиль в сыворотке пациентов с РА ассоциирован с серологическим статусом заболевания, в первую очередь с уровнем АЦП [20]. Но результаты нашей работы позволяют говорить о большей информативности определения содержания хемокинов в СЖ.

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

- Gabriel S, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009 May 19;11(3):229. DOI: 10.1186/ar2669
- Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(3 Suppl):39–44. DOI: 10.1097/01.rhu.0000166673.34461.33
- Szekanecz Z, Vegvari A, Szabo Z, Koch A. Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010 Jan 1; 2:153–67. DOI: 10.2741/s53
- Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Содержание некоторых хемокинов в нормальной синовиальной жидкости. Медицинская иммунология. 2014;16(2):189–94 [Zhebrun DA, Maslyanskiy AL, Titov AG, et al. Angiogenic and angiostatic chemokines level in normal synovial fluid. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2014;16(2):189–94 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008].
- Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Определение МРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦП в реальном времени. Медицинская иммунология. 2013;15(6):525–36 [Zhebrun DA, Maslyanskiy AL, Titov AG, et al. Analysis of expression of angiogenic and angiostatic chemokines and their receptors in synovial tissue by quantitative real-time PCR. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2013;15(6):525–36 (In Russ.)].
- Hampel U, Sesselmann S, Iserovich P, et al. Chemokine and cytokine levels in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fluid. *J Immunol Methods*. 2013 Oct 31;396(1–2):134–9. DOI: 10.1016/j.jim.2013.08.007
- Endres M, Andreas K, Kalwitz G, et al. Chemokine profile of synovial fluid from normal, osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients: CCL25, CXCL10 and XCL1 recruit human subchondral mesenchymal progenitor cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1458–66. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.003
- McNearney T, Baethge BA, Cao S, et al. Excitatory amino acids, TNF α , and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies. *Clin Exp Immunol*. 2004 Sep;137(3):621–7. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02563.x
- Ueno A, Yamamura M, Iwahashi M, et al. The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005 Jun;25(5):361–7. DOI: 10.1007/s00296-004-0449-x
- Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, et al. Characterization of CCL19 and CCL21 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):914–22. DOI: 10.1002/art.30232
- Stanczyk J, Kowalski M, Grzegorzczak J, et al. RANTES and chemotactic activity in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2005 Dec 14;2005(6):343–8. DOI: 10.1155/MI.2005.343
- Жебрун ДА, Тотолян Арег А, Маслянский АЛ и др. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите. Цитокины и воспаление. 2014;(2)39–44 [Zhebrun DA, Totolian Areg A, Maslyanskiy AL, et al. Synthesis of angiogenic and angiostatic CXC chemokines and their receptors in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2014;(2)39–44 (In Russ.)].
- Жебрун ДА, Тотолян Арег А, Маслянский АЛ и др. Синтез некоторых СС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014;158(8):153–8 [Zhebrun DA, Totolian Areg A, Maslyanskiy AL, et al. The synthesis of certain CC-chemokines and their receptors in synovium in rheumatoid arthritis. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2014;158(8):153–8 (In Russ.)].
- Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as Sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2):257–64. DOI: 10.3899/jrheum.090769
- Airolidi I, Ribatti D. Regulation of angiostatic chemokines driven by IL-12 and IL-27 in human tumors. *J Leukoc Biol*. 2011 Nov;90(5):875–82. DOI: 10.1189/jlb.0511237
- Schmutz C, Hulme A, Burman A, et al. Chemokine receptors in the rheumatoid synovium: upregulation of CXCR5. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(2):R217–29. DOI: 10.1186/ar1475
- Ellingsen T, Buus A, Stengaard-Pedersen K. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 is a marker for joint inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(1):41–6.
- Stankovic A, Slavic V, Stamenkovic B, et al. Serum and synovial fluid concentrations of CCL2 (MCP-1) chemokine in patients suffering rheumatoid arthritis and osteoarthritis reflect disease activity. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(10):641–6.
- Hitchon CA, Alex P, Erdile L, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2336–46.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарности

Данное исследование выполнено при частичной поддержке гранта РФФИ №12-04-32237 и гранта Минобрнауки России для физических лиц из федерального бюджета в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов

Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н.

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

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

Контакты:
Елена Сергеевна Цветкова;
tsvetkova2512@mail.ru

Contact:
Elena Tsvetkova;
tsvetkova2512@mail.ru

Поступила 15.12.14

Цель — изучить особенности симптоматического действия и переносимости ацетаминофена, глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов (КС).

Материал и методы. В открытое рандомизированное 18-месячное проспективное параллельное исследование включено 80 пациентов с ОА КС, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов, подписавших информированное согласие, с 0–III стадиями болезни по Kellgren и Lowgren, с интенсивностью боли в «целевом» суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексом массы тела ≤ 35 кг/м², отсутствием клинически значимых нарушений функции жизненно важных органов и систем. Больные были рандомизированы на 4 группы: I — ежедневный прием ацетаминофена 2 г/сут, II — ГС по стандартной схеме, III — ХС по стандартной схеме, IV — мелоксикам ежедневно 15 мг/сут. Больные наблюдались в течение 18 мес. Эффективность оценивалась во время 8 визитов по опроснику WOMAC, индексу Leguesne и по критериям OMERACT-OARSI (сценарий Д). Проводилось лабораторное и общеклиническое (включая электрокардиографию) исследование. Во время каждого визита регистрировались нежелательные реакции.

Результаты. К 4-й неделе лечения симптоматическое улучшение отмечалось во всех группах, однако эффект достигнут на фоне приема мелоксикама, который обеспечивал отчетливое улучшение у всех больных. Суммарная эффективность мелоксикама по критериям OMERACT-OARSI и динамике индексов WOMAC и Leguesne также была максимальной. В группах ацетаминофена, ГС и ХС не ответили на терапию 20, 10 и 15% больных соответственно.

Заключение. Результаты данного исследования указывают на целесообразность длительного применения ГС, ХС и мелоксикама, подтверждают последние рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO), позволяют обосновать эффективность и безопасность использования ГС, ХС и мелоксикама в лечении ОА КС.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; глюкозамина сульфат; хондроитина сульфат; ацетаминофен; мелоксикам; симптоматическая терапия; переносимость.

Для ссылки: Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63–68.

CURRENT PHARMACOTHERAPY FOR KNEE OSTEOARTHRITIS: SPECIFIC FEATURES OF SYMPTOMATIC AND DISEASE MODIFYING EFFECTS. COMMUNICATION 1. SPECIFIC FEATURES OF THE SYMPTOMATIC EFFECTS OF CURRENT DRUGS TO TREAT KNEE OSTHEOARTHRITIS

Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N.

Objective: to study the specific features of the symptomatic effect and tolerability of acetaminophen, glucosamine sulfate (GS), chondroitin sulfate (CS), and meloxicam in patients with knee osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. An 18-month open-label randomized prospective parallel-group trial enrolled 80 patients with knee OA who fulfilled the American College of Rheumatology criteria and signed the informed consent. They had Kellgren and Lawrence grades 0–III OA with visual analogue scale pain intensity of ≥ 40 mm in the target knee, a body mass index of ≤ 35 kg/m², and no clinical dysfunctions of vital organs and systems. The patients were randomized into 4 groups: 1) acetaminophen 2 g daily; 2) a standard GS regimen; 3) a standard CS regimen; 4) meloxicam 15 mg daily. The patients were followed up for 18 months. The effectiveness was evaluated by the WOMAC questionnaire, Leguesne index, and OMERACT-OARSI (D scenario) during 8 visits. Laboratory and clinical examination as well as electrocardiography were performed. Adverse events were recorded during each visit.

Results. After 4 weeks of treatment, symptomatic improvement was noted in all groups; however, the best effect was achieved by the use of meloxicam that ensured an obvious improvement in all patients. According to the OMERACT-OARSI criteria and changes in the WOMAC and Leguesne indices, the total efficacy of meloxicam was also highest. 20, 10, and 15% of the patients failed to respond to treatment in the acetaminophen, GS, and CS groups, respectively.

Conclusion. The results of this trial suggest that it is expedient to use GS, CS, and meloxicam long, support the recent guidelines of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO), and can give proofs of the efficiency and safety of GS, CS, and meloxicam used in the treatment of knee OA.

Key words: knee osteoarthritis; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; acetaminophen; meloxicam; symptomatic therapy; tolerability.

For reference: Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):63–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-63-68>

Первичный остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание [1]. Среди всех форм ОА наиболее часто встречается ОА коленных суставов (КС), причем частота симптоматического ОА КС в общей популяции составляет 25% [2], в связи с чем его можно рассматривать как модель для разработки рекомендаций по лечению.

В современном определении ОА как системного заболевания акцент сделан на вовлечении всех тканей диартрозного сустава в патологический процесс, сопровождающийся хроническим воспалением. При этом сустав определяется как целостный орган, т. е. как группа специализированных клеток, которые совместно функционируют, выполняя общую задачу — обеспечение стабильности и подвижности [3]. Одной из основных задач патогенетической терапии ОА является подавление воспалительных изменений суставов.

Противовоспалительный эффект лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для лечения ОА, реализуется различными путями [4–8]. Антивоспалительное действие глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама связано с подавлением экспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеаз, оксида азота (NO) и простагландинов [9, 10]. Механизм действия ацетаминофена до конца не ясен, предположительно этот препарат ингибирует синтез простагландина E₂ и NO в спинном мозге, являясь центральным анальгетиком [11].

Несмотря на то что с 2010 по 2013 г. опубликованы многочисленные рекомендации по лечению ОА КС, которые были подготовлены Европейской антиревматической лигой (EULAR) [12], Американской коллегией ревматологов (ACR) [13], Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) [14], Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) [15], многие вопросы тактики терапии остаются нерешенными. Прежде всего это касается рекомендаций по использованию «простых» анальгетиков, таких как ацетаминофен, в качестве препаратов «первой линии», что в определенной степени противоречит современным представлениям о роли хронического воспаления в патогенезе ОА.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей симптоматического эффекта и переносимости ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама у больных ОА КС.

Материал и методы

В открытое рандомизированное 18-месячное проспективное параллельное исследование было включено 80 пациентов обоего пола в возрасте от 44 до 69 лет с двусторонним ОА КС со средней длительностью болезни 6,5 года. Преобладали больные со II (43,7%) и I (25%) рентгенологическими стадиями по классификации

Kellgren и Lowrense. Критериями включения в исследование являлись наличие ОА КС, соответствующего критериям ACR, подписанное пациентами информированное согласие, интенсивность боли в анализируемом («целевом») суставе ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс массы тела (ИМТ) ≤35 кг/м², адекватная стабильная терапия сопутствующих заболеваний. Противопоказаниями для включения больных в исследование являлись IV рентгенологическая стадия ОА КС, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда и/или инсульт в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), наличие клинически значимых нарушений функции печени и почек и указаний на непереносимость изучаемых препаратов в анамнезе.

Для анализа симптоматического эффекта фармакотерапии использовали опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteo arthritis Index), алгофункциональный индекс Leguesne (в баллах), критерии величины лечебного действия OMERACT-OARSI [16], сценарий Д.

Во время каждого визита регистрировали неблагоприятные реакции (НР), оценивали активность сопутствующих заболеваний. Общеклиническое, лабораторное определение содержания гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, уровней глюкозы, билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, мочевой кислоты, холестерина, щелочной фосфатазы в крови и инструментальное обследование (электрокардиография — ЭКГ) проводили до лечения, на 4-й неделе и в последующем каждые 3 мес. При необходимости выполняли дополнительное обследование (в том числе ЭГДС, эхокардиографию и др.).

Результаты и обсуждение

Пациенты были рандомизированы на 4 группы. В I группе назначался ацетаминофен в максимальной дозе 2 г/сут; во II — ГС 1500 мг/сут курсами по 2 мес (6 курсов за 18 мес); в III — ХС 1500 мг/сут в первые 3 нед лечения, далее 1000 мг/сут в течение 6 мес (2 курса за 18 мес); в IV — мелоксикам 15 мг/сут; при достижении клинического эффекта доза мелоксикама могла быть уменьшена до 7,5 мг/сут. Пациенты, получавшие ГС и ХС, при необходимости для дополнительного обезболивания могли принимать ацетаминофен до 2 г/сут. В исследовании использовали ацетаминофен (панadol) фирмы SmithKline Beecham, мелоксикам (мовалис) фирмы Boehringer Ingelheim, ГС (дона) фирмы Rottapharm, ХС (структур) компании Pierre Fabre.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica. Применялись методы описательной статистики и проверки статистических гипотез. Различия исход-

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа			
	ацетаминофена (n=20)	ГС (n=20)	ХС (n=20)	мелоксикама (n=20)
Пол, n (%):				
мужчины	18 (90)	18 (90)	18 (90)	18 (90)
женщины	2 (10)	2 (10)	2 (10)	2 (10)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57,5 [53; 65]	51,5 [48,5; 60,5]	55 [52; 60,5]	61 [55; 65,5]
ИМТ, кг/м ² ; M±δ	29,39±5,02	29,46±4,07	27,69±4,34	31,52±4,94
Рентгенологическая стадия по классификации Kellgren и Lowrense, n (%):				
I	1 (5)	2 (10)	1 (5)	1 (5)
II	7 (35)	6 (30)	4 (20)	3 (15)
III	7 (35)	7 (35)	10 (50)	11 (55)
IV	5 (25)	5 (25)	5 (25)	5 (25)
Синовит коленного сустава, n (%)	10 (50)	9 (45)	7 (35)	10 (50)
WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:				
боль	128,5 [109,5; 223]	167 [138,5; 224]	181 [132; 219,5]	208 [141; 238]
скованность	55 [37,5; 74]	59,5 [42; 81,5]	62,5 [43,5; 77]	71,5 [51; 107]
функция	444,5 [311,5; 710,5]	505,5 [311,5; 710,5]	571 [342,5; 722]	620 [476; 769,5]
общий	658 [452; 850,5]	780,5 [525; 1009]	817,5 [589; 1004]	918 [697; 1076]
Индекс Лекена, баллы, M±δ	124,5±27,7	135±33,9	141,7±2,29	140±27,8

ных характеристик, сопоставление групп анализировали с помощью вариантного анализа (ANOVA) и рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису; парное сравнение групп проводили с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$; при проведении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Кендалла. Для сравнения с исходным уровнем непрерывных параметров эффективности использовали парный критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона; для категориальных параметров – критерий χ^2 , критерий Фишера.

Статистический анализ проводился в зависимости от назначенного лечения (ITT – intention to treat analysis); при выбывании пациентов использовалась процедура переноса вперед последнего значения (last observation carried forward).

По основным демографическим и клиническим характеристикам группы пациентов были сопоставимы (табл. 1). Преобладали женщины (90%), средний возраст больных составил 57 лет (от 44 до 69 лет), средняя продолжительность ОА КС – 6,5 года. У всех пациентов отмечено двустороннее поражение КС, у 72,5% больных выявлены

узелки Гебердена и/или Бушара; у 45% – клинические признаки синовита КС.

Сопутствующие заболевания и факторы риска (ФР) НР в анализируемых группах представлены в табл. 2. Среди сопутствующих заболеваний преобладали АГ (48%), варикозная болезнь нижних конечностей (17%), ишемическая болезнь сердца (13%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический холецистопанкреатит (13%). Во всех группах с высокой частотой (от 60 до 100%) отмечены ФР НР. Частота сопутствующих заболеваний и потенциальный риск НР соответствовали реальной клинической практике.

Суммарный показатель боли по WOMAC во всех группах достоверно уменьшился к 4-й неделе лечения (табл. 3). В группе мелоксикама анальгетическое действие нарастало на протяжении всего периода лечения. В группе ГС данный показатель выходит на плато с 3-го месяца терапии, в группах ацетаминофена и ХС отмечено незначительное увеличение боли на 6-й и 9-й месяц соответственно, с дальнейшей тенденцией к стабилизации. На фоне лечения ацетаминофеном боль к 18-му месяцу лечения уменьшилась на 52%, ГС – на 62%, ХС – на 54% и мелоксикамом – на 67%.

Таблица 2 Сопутствующие заболевания и ФР НР в анализируемых группах, n (%)

Сопутствующие болезни	Группа			
	ацетаминофена (n=20)	ХС (n=20)	ГС (n=20)	мелоксикама (n=20)
Ишемическая болезнь сердца	4 (20)	1 (5)	3 (15)	3 (15)
АГ	11 (55)	8 (40)	8 (40)	12 (60)
Тромбофлебит поверхностных вен голени (в анамнезе)	–	–	1 (5)	–
Варикозная болезнь сосудов нижних конечностей	3 (15)	3 (15)	4 (20)	4 (20)
Хроническая цереброваскулярная болезнь	1 (5)	1 (5)	2 (10)	3 (15)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (в анамнезе)	3 (15)	3 (15)	3 (15)	3 (15)
Сахарный диабет	1 (5)	–	–	1 (5)
Хронический пиелонефрит	2 (10)	–	3 (15)	1 (5)
Гипотиреоз	2 (10)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Хронический холецистопанкреатит	2 (10)	4 (20)	3 (15)	2 (10)
Наличие ФР НР (от 2 до 5)	95%	60%	80%	100%

Таблица 3 Динамика основных клинических параметров в анализируемых группах. Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа	Срок обследования							
		до лечения	4 нед	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	15 мес	18 мес
Боль при ходьбе, мм ВАШ	Ацетаминофена	41 [36,1; 46,5]	17,7 [10; 25,4] 0,007*	11,5 [6,3; 16,6] 0,001	14,8 [7,9; 21,5] 0,001	13,2 [7,3; 19] 0,002	14,7 [9,1; 20,2] 0,002	16,6 [10,9; 22] 0,003	15,6 [9,8; 21,4] 0,003
	ГС	47,5 [41,2; 53,8]	23,6 [16,5; 30,7] 0,001	23,9 [15,3; 32,4] 0,001	19,5 [13,6; 25,3] 0,001	18,9 [12,9; 24,8] 0,001	20,1 [12,2; 27,9] 0,001	15,8 [9,1; 22,4] 0,001	16 [9,6; 22,4] 0,001
	ХС	49,1 [42,9; 55,2] 48,2 [44,5; 51,9]	0,001 0,001	0,001 0,001	0,001 0,001	0,002 0,002	0,003 0,003	0,001 0,001	0,001 0,001
Боль в покое, мм ВАШ	Мелоксикама	21,7 [14,5; 28,9]	13,9 [6,7; 21,2] 0,057	7,3 [1,9; 12,6] 0,097	8,8 [2,3; 15,3] 0,158	6,9 [1,7; 12,1] 0,038	8,1 [3,3; 20,2] 0,032	7,6 [1,9; 14,9] 0,029	7,8 [1,7; 13,5] 0,028
	Ацетаминофена	27,7 [20,1; 35,2]	15,9 [10,3; 21,4] 0,004	10,2 [4,1; 16,2] 0,004	7,8 [2,6; 12,9] 0,004	11,3 [5,6; 16,9] 0,025	10,9 [5,4; 16,4] 0,023	9,1 [3,9; 14,2] 0,018	8,3 [3,5; 13,1] 0,014
	ГС	24,3 [15,9; 32,6]	7,7 [1,9; 13,5] 0,005	5,2 [1,5; 8,9] 0,003	9,3 [4,2; 14,4] 0,023	6,2 [1,4; 10,9] 0,005	9,2 [3,74; 14,7] 0,033	7,5 [1,5; 13,4] 0,033	7,2 [2,8; 11,6] 0,003
Ночная боль, мм ВАШ	Мелоксикама	28,4 [19,6; 3,72]	19,5 [9,9; 29,1] 0,004	12,4 [2,1; 22,6] 0,004	9,9 [4,4; 15,4] 0,004	9,2 [5,2; 13,1] 0,024	7,3 [3,0; 11,6] 0,023	6,8 [2,2; 11,3] 0,018	6,6 [1,9; 11,3] 0,014
	Ацетаминофена	27,2 [13,7; 40,7]	15,2 [4,7; 25,7] 0,0253	6,4 [0,7; 12,7] 0,028	15 [5,4; 24,6] 0,0258	12,2 [2,6; 21,7] 0,012	11,4 [3; 19,7] 0,096	12,1 [3,6; 20,6] 0,0231	13,8 [4,6; 22,9] 0,03
	ГС	33,4 [23,7; 43]	19,4 [10,7; 28,1] 0,0021	15,1 [7,2; 22,9] 0,0029	13,8 [6,8; 20,7] 0,066	13,8 [6; 21,5] 0,024	13,5 [6,9; 20] 0,023	12,3 [6,1; 18,4] 0,017	11,3 [5,5; 17,1] 0,009
Скованность по WOMAC, баллы	ХС	33,9 [21,7; 46,1]	12,8 [5,8; 19,8] 0,0038	10,0 [3,8; 16,2] 0,0052	11,6 [5,7; 17,5] 0,052	9,5 [2,7; 16,3] 0,005	7,4 [2,1; 12,6] 0,006	8,8 [2,3; 15,2] 0,009	8,9 [4,1; 13,8] 0,009
	Мелоксикама	41,5 [31,8; 51,2]	24,5 [14,1; 34,8] 0,0029	13,3 [2,9; 23,7] 0,006	11,2 [5,3; 17,1] 0,001	12 [6,1; 17,9] 0,001	11,9 [6,1; 17,9] 0,001	11,9 [4,9; 18,9] 0,001	6,2 [1,4; 10,9] 0,001
	Ацетаминофена	44,7 [31,9; 57,4]	42,5 [27,6; 57,3] 0,45	28,7 [17; 40,4] 0,007	37,8 [26,1; 49,4] 0,16	33,8 [22,3; 45,2] 0,03	36,9 [23,4; 50,4] 0,08	35,5 [27,3; 49,6] 0,18	35,4 [23,4; 47,3] 0,11
Функциональная активность по WOMAC, баллы	ГС	61,9 [48,5; 75,3]	43,9 [29,6; 58,2] 0,002	41,7 [25,6; 57,8] 0,004	38 [23,9; 52,1] 0,003	35,9 [23,7; 48] 0,005	36,1 [22,4; 49,7] 0,005	32,2 [20; 44,3] 0,001	29,2 [17,6; 40,8] 0,005
	ХС	63,9 [52,7; 75]	34,5 [22,5; 46,4] 0,001	31 [19,5; 42,5] 0,009	30,1 [21,2; 38,7] 0,002	33,3 [20,9; 45,7] 0,021	39,1 [25,4; 52,8] 0,007	42,4 [30,2; 54,5] 0,046	36,5 [24,4; 48,6] 0,001
	Мелоксикама	77,5 [61,4; 93,5]	54,6 [40,6; 68,6] 0,009	43,9 [28,9; 58,9] 0,002	34,9 [23,8; 46] 0,001	32,9 [24,8; 41,1] 0,005	30,4 [21,3; 39,4] 0,002	27,4 [19,8; 34,9] 0,001	23,5 [15,7; 31,2] 0,001
Суммарный индекс WOMAC, баллы	Ацетаминофена	479,8 [48,4; 551,3]	297,4 [210,1; 384,7] 0,001	211,9 [148,9; 274,9] 0,001	180,8 [122,4; 239,2] 0,001	257,4 [193,8; 320,9] 0,002	257,1 [184,9; 329,2] 0,001	269,5 [193,8; 345,1] 0,004	279,9 [186,5; 373,3] 0,01
	ГС	536,1 [407,7; 664,5]	379,4 [260,5; 498,2] 0,003	322,9 [215,8; 429,9] 0,003	291,9 [181,6; 402,1] 0,003	308,5 [193,6; 423,4] 0,007	312,9 [192,1; 433,7] 0,001	290,6 [169,6; 411,6] 0,001	272,2 [151,8; 392,6] 0,006
	ХС	569,3 [442,9; 695,7]	313 [207,2; 418,8] 0,002	273,7 [204,8; 342,6] 0,002	265,7 [179,9; 351,5] 0,002	273,7 [170,5; 367,8] 0,001	348,9 [233,4; 464,4] 0,003	351,3 [242,9; 459,6] 0,006	294 [197,8; 390,2] 0,003
Суммарный индекс WOMAC, баллы	Мелоксикама	643,8 [531,9; 755,6]	473,8 [352; 595,5] 0,003	362,7 [257,1; 468,3] 0,002	274,2 [187,2; 361,2] 0,001	277,5 [205,2; 349,8] 0,001	278,8 [200,9; 356,7] 0,001	246,9 [170,6; 323,1] 0,001	252,1 [179,9; 324,3] 0,001
	Ацетаминофена	688,1 [565,6; 810,6]	428,2 [299,9; 556,4] 0,004	291,1 [200,8; 381,4] 0,001	248 [158,5; 337,5] 0,001	367,7 [267,8; 467,6] 0,004	371,5 [262,9; 480] 0,005	384,2 [275,3; 493,1] 0,005	395,2 [263,9; 526,5] 0,006
	ГС	795,1 [634,4; 955,7]	537,1 [389,3; 684,8] 0,001	457,1 [313,3; 600,9] 0,001	411,4 [264,8; 557,9] 0,001	433,6 [279; 588,2] 0,003	438,7 [276,1; 601,3] 0,008	404,6 [243,4; 565,8] 0,007	370,2 [211,1; 529,1] 0,005
Суммарный индекс WOMAC, баллы	ХС	817,2 [664,7; 969,6]	434,9 [292,5; 577,4] 0,001	384,9 [282,3; 487,5] 0,001	383,5 [261,2; 505,7] 0,001	393,1 [257,5; 528,6] 0,001	482,8 [325,5; 640,1] 0,002	490,9 [342,2; 639,5] 0,003	414,1 [280,9; 547,4] 0,001
	Мелоксикама	924,4 [775,1; 1073,7]	655 [499,1; 824,6] 0,001	505,4 [356,9; 653,8] 0,001	388,7 [265,2; 512,1] 0,001	379,2 [283,9; 474,4] 0,001	377,7 [277,7; 477,7] 0,001	329,3 [233,3; 425,1] 0,001	341 [248,5; 433,5] 0,001

Примечание. * – достоверность различий p.

Таблица 4 Зарегистрированные в ходе исследования НР, п

НР	Группа			
	ацетаминофена	ХС	ГС	мелоксикама
Обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки	1	—	—	2
Диспепсия	2	2	1	—
Повышение уровней трансаминаз	4*	—	—	—
Маточное кровотечение	1**	—	—	—
Дестабилизация артериального давления	1	2	1	2
Тромбофлебит поверхностных вен голени	—	—	1***	—

Примечание. * — прекращение терапии в связи с повышением уровней АСТ/АЛТ в 6 раз по отношению к верхней границе нормы на 4-й неделе приема ацетаминофена; ** — прекращение терапии, в анамнезе — эндометриоз; *** — варикозная болезнь, тромбофлебиты поверхностных вен голени в анамнезе.

Боль при ходьбе достоверно уменьшилась к 4-й неделе лечения и составила в группе ацетаминофена 62,23%, ГС — 66,32%, ХС — 72,31% и мелоксикама — 69,09% от исходной величины к 18-му месяцу терапии.

Боль в покое достоверно уменьшилась к 4-й неделе терапии в группах ГС, ХС и мелоксикама. Аналогичный эффект в группе ацетаминофена отмечен лишь к 9-му месяцу лечения. В целом боль в покое уменьшилась на 64; 70; 70 и 76% в группах ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама соответственно.

В группах ГС и мелоксикама ночная боль достоверно уменьшилась к 4-й неделе, в группе ХС — к 3-му месяцу лечения, и данный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: в группе ХС ночная боль уменьшилась на 74%, ГС — на 66%, мелоксикама — на 82%. На фоне приема ацетаминофена боль в покое существенно не изменилась.

Скованность достоверно уменьшилась к 4-й неделе лечения в группах ГС, ХС и мелоксикама. В группе ХС с 9-го по 18-й месяц терапии отмечено некоторое усиление скованности, в целом данный показатель снизился на 42% по сравнению с исходной величиной. В группах ГС и мелоксикама выраженность скованности постоянно уменьшалась, особенно в группе мелоксикама, и составила 69 и 50% соответственно. Ацетаминофен не оказывал существенного влияния на скованность, что косвенно подтверждает отсутствие у препарата противовоспалительного действия.

Значительное уменьшение функциональных нарушений наблюдалось в группах ГС, ХС и мелоксикама (на 48; 49 и 60% соответственно), при использовании ацетаминофена функциональный статус существенно не менялся.

Суммарный индекс WOMAC при использовании ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама снизился соответственно на 42; 49; 53 и 63%, без статистически значимых различий между группами.

Алгофункциональный индекс Leguesne достоверно уменьшился во всех группах к 4-й неделе лечения, и к финальному визиту у больных, получавших ацетаминофен, ГС, ХС и мелоксикам, он был соответственно на 30; 32; 42 и 43% ниже исходного уровня без статистически значимых различий между группами.

При оценке суммарного эффекта по критериям OMERACT-OARSI, сценарий Д, положительный результат выявлен в 75; 90; 90 и 100% случаев в группах ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама соответственно, без статистически значимых различий между группами.

Улучшение суммарного индекса WOMAC не было достигнуто у 20% больных в группе ацетаминофена, у 10% —

в группе ГС и у 15% — в группе ХС. В группе мелоксикама у всех пациентов индекс WOMAC уменьшался как минимум на 20%.

При проведении монотерапии ацетаминофеном его доза была достоверно уменьшена к 3-му месяцу лечения и затем колебалась в среднем от 1,55 до 1,42 г ($p < 0,05$).

В группах ГС и ХС с 9-го и 15-го месяцев соответственно проводилась монотерапия указанными препаратами, т. е. дополнительного обезболивания не требовалось. Уменьшение дозы ацетаминофена происходило постепенно, по мере нарастания эффекта ГС и ХС (к 3-му и 6-му месяцам соответственно).

В группе мелоксикама к 3-му месяцу 1/4 пациентов уменьшили дозу препарата с 15 до 7,5 мг/сут, и доля таких больных увеличилась до 40% к 6-му месяцу и до 45% — к 9-му месяцу.

В табл. 4 представлены НР, зарегистрированные в ходе исследования. Только в группе ацетаминофена потребовалась отмена препарата у больных из-за гепатотоксичности. При динамическом наблюдении на протяжении 18 мес лабораторные параметры (за исключением уровней трансаминаз в группе ацетаминофена) оставались в пределах нормальных величин. Средние значения систолического и диастолического артериального давления в анализируемых группах колебались в допустимых пределах. Важно, что ни в одном случае при ЭКГ-обследовании (проводилось во время каждого визита) не было выявлено клинически значимых изменений.

Полученные данные свидетельствуют об определенных различиях симптоматического эффекта в анализируемых группах. Исходно суммарная интенсивность боли в суставах по WOMAC была очень выраженной: 155,1; 184,5; 183,2 и 203,0 мм в группах ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама соответственно, — и ее уменьшение во всех группах отмечено к 4-й неделе лечения. В группе мелоксикама положительная динамика увеличивалась на каждом этапе исследования. По всем характеристикам боли (при ходьбе, в покое, ночная боль) максимальный симптоматический эффект отмечен при использовании мелоксикама. Кроме того, ночная боль в группах мелоксикама и ГС достоверно уменьшилась к 4-й неделе, а в группе ХС — только к 3-му месяцу лечения, и на заключительном этапе исследования отмечено статистически значимое различие между мелоксикамом и другими препаратами. Утренняя скованность и функциональная активность по индексам WOMAC и Leguesne достоверно изменились в группах мелоксикама, ГС и ХС. При назначении ацетаминофена выраженность ночной боли, скованности и функциональная активность существенно не

менялись, что свидетельствует о меньшей анальгетической активности препарата и отсутствии у него противовоспалительного эффекта.

Суммарная оценка эффективности по критериям OMERACT-OARSI была высокой: от 75% в группе ацетаминофена до 100% в группе мелоксикама. Уменьшение индекса WOMAC как минимум на 20% выявлено у всех пациентов на фоне приема мелоксикама, несмотря на то что с 6-го месяца лечения 40% больных принимали уменьшенную дозу препарата (7,5 мг/сут). По мере нарастания симптоматического эффекта ГС и ХС (к 3-му и 6-му месяцам соответственно) происходило уменьшение числа больных, которые дополнительно принимали ацетаминофен.

Несмотря на исходно высокий потенциальный риск возникновения НР, переносимость ГС, ХС и мелоксикама была хорошей. Прекращение терапии потребовалось только при использовании ацетаминофена (2 г/сут) из-за выявленной гепатотоксичности.

Результаты данного исследования указывают на целесообразность длительного применения ГС, ХС

и мелоксикама, подтверждают последние рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) [17], позволяют обосновать эффективность и безопасность применения ГС, ХС и мелоксикама в лечении ОА КС. По-видимому, ацетаминофен не должен использоваться в качестве монотерапии ОА в связи с его недостаточным анальгетическим эффектом и высоким риском гепатотоксичности.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lافебер FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
2. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270–85. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009
3. Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. 1071 p.
4. Cremer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350(9076):503–8.
5. Pincus N. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;3(6):524–34.
6. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, inflammation and degradation: a continuum. Amsterdam: IOS PRESS; 2007. P. 3–13.
7. Akagi R, Saito M, et al. NF-κB signal in chondrocytes control extensive steps of osteoarthritis development in mice and humans. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;(Suppl 2):abst 091-S16.
8. Цветкова ЕС. Остеоартроз коленного сустава. Патогенетическое обоснование терапии. *Терапевтический архив*. 2004;(5):77–9. [Tsvetkova ES. Osteoarthritis of the knee. Pathogenetic substantiation of therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;(5):77–9].
9. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
10. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580–90. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009
11. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl 2):S250. DOI: 10.1016/S1063-4584(10)60585-7
12. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for international clinical studies including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–55. DOI: 10.1136/ard.2003.011742
13. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–74 (review). DOI: 10.1002/acr.21596
14. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
15. National Clinical Guidelines Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177; 2014.
16. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(5):389–99. DOI: 10.1016/j.joca.2004.02.001
17. Bruyere O, Coopert C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014

Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани

Волков А.В.

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

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

Контакты:

Александр Витальевич Волков;
sandyvkl@yahoo.com

Contact:

Aleksandr Volkov;
sandyvkl@yahoo.com

Поступила 18.10.14



А.В. Волков –
заведующий лабораторией
инструментальной диагностики
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – определение.
2. Патогенез ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (СТЗСТ).
3. Клинические проявления.
4. Диагноз, применение методов инструментальной диагностики.
5. Дифференциальная диагностика.
6. Терапия ЛАГ при СТЗСТ.

В лекции рассматривается проблема одного из редких проявлений системных заболеваний – легочной артериальной гипертензии. Указывается необходимость ранней диагностики, тщательной дифференциальной диагностики, верификации диагноза с применением инвазивных способов оценки центральной гемодинамики. Представлена модель скрининга больных с системной склеродермией, упрощающая определение показаний для назначения методов, позволяющих верифицировать диагноз. Описаны современные подходы к лекарственной терапии, обсуждаются вопросы улучшения выживаемости пациентов с этой прогностически неблагоприятной патологией.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; системные заболевания соединительной ткани; системная склеродермия.

Для ссылки: Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):69–77.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Volkov A.V.

The lecture considers the problem of one of the rare manifestations of systemic diseases (pulmonary arterial hypertension) and shows the need for early diagnosis, careful differential diagnosis, and verification of diagnosis, by applying invasive procedures to evaluate central hemodynamics. It gives a model for screening patients with systemic sclerosis, which simplifies the determination of indications for the use of diagnostic verification methods. Current approaches to drug therapy are described and the issues of better survival of patients with poor prognosis of this disorder are discussed.

Key words: pulmonary arterial hypertension; connective tissue diseases; systemic sclerosis.

For reference: Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):69–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-69-77>

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СТЗСТ), – синдром, патогенетически сходный с идиопатической ЛАГ, развивающийся как клиническое проявление СТЗСТ. ЛАГ-СТЗСТ входит в группу 1 по современной классификации

легочной гипертензии (ЛГ) и, по данным различных регистров, находится на первом месте по частоте среди всех ассоциированных форм ЛАГ [1, 2]. Распространенность ЛАГ при СТЗСТ варьирует от 2,8 до 32%, поскольку в более ранних исследованиях критерием отбора служило наличие повышенного систоли-

ческого давления в легочной артерии (СДЛА) при эхокардиографии (ЭхоКГ), что существенно завышало показатель за счет ложноположительных результатов. Наиболее часто ЛАГ развивается у пациентов с системной склеродермией (ССД). В более редких случаях она возникает при системной красной волчанке (СКВ) и смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ). Казуистически редко ЛАГ встречается при синдроме Шегрена, ревматоидном артрите, дермато/полимиозите [3]. Значимость ЛАГ-СТЗСТ подтверждается включением ее в критерии диагностики системной склеродермии и СЗСТ [4, 5]. Особенности ЛАГ-СТЗСТ, в частности при ССД, считаются торпидное к терапии течение и неблагоприятный прогноз даже на фоне активного лечения. По данным французского национального регистра, в современную эру ЛАГ-специфической терапии одно-, двух- и трехлетняя выживаемость с момента постановки диагноза составляет 90; 78 и 56% соответственно [6]. Перечисленные факты свидетельствуют о важности проблемы и необходимости привлечения широкого круга интернистов, особенно ревматологов, для решения задачи по улучшению прогноза у этой группы пациентов.

Системная склеродермия

ССД — относительно редкое заболевание неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс кожи, а также внутренних органов, что в конечном счете определяет течение болезни и ее прогноз. ССД можно отнести к группе поистине «сиротских» болезней, поскольку до настоящего времени не было успешных попыток создания лекарственных препаратов для ее лечения.

По данным многоцентрового исследования, проведенного во Франции и Италии с участием более 1100 больных ССД из 11 центров, распространенность прекапиллярной ЛГ составила 5%, из них 4% приходится на ЛАГ. Мета-анализ 4 исследований с участием 3818 пациентов с ССД обнаружил наличие прекапиллярной ЛГ у 9% из них [7, 8]. В ранее опубликованных работах частота ЛГ при ССД варьирует от 9 до 65%, что было обусловлено разными методическими подходами к диагностике этого проявления. Внедрение катетеризации правых отделов сердца как рутинного метода обследования больных ССД существенно снизило частоту обнаружения ЛГ.

Патогенез. До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах как при ССД, так и при ЛАГ. Современные теории патогенеза ЛАГ, общего для всех ее вариантов, близки к теории развития сосудистых проявлений ССД и основываются в первую очередь на эндотелиальном повреждении и нарушении регуляции межклеточных взаимодействий [9]. ЛАГ-ССД развивается в результате прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов мелкого и среднего калибра. Хотя механизмы развития болезни остаются неясными, считается, что в их основе лежат воспаление и эндотелиальное повреждение. Сдвиг, который, по-видимому, обусловлен воспалением, приводит к нарушению равновесия между вазоактивными и способствующими пролиферативным изменениям медиаторами (такими как тромбоксан А₂ и эндотелин 1) и антипролиферативными вазодилататорами (например, оксидом азота и простациклином), локализующимися в пределах эндотелия. Эндотелиальная дисфункция приводит к быстрому сужению легочных артериол и клеточной про-

лиферации, что может усиливаться вследствие повышенного уровня серотонина, синтезируемого активированными тромбоцитами. В то же время повышается симпатическая стимуляция, прогрессируют гипоксемия и реперфузионное повреждение эндотелия, что приводит к дополнительной выработке цитокинов, способствуя ремоделированию сосудистой стенки, ее фиброзу и локальному микротромбозу. В финале описанные изменения приводят к прогрессирующему увеличению легочного сосудистого сопротивления, повышению давления в малом круге и перегрузке правых отделов сердца. Компенсационные механизмы правого желудочка первоначально сохраняют систолическую функцию, поддерживая сердечный выброс, но, поскольку пределы компенсации превышены, сердечная недостаточность прогрессирует и приводит к смерти.

Помимо поражения легочного сосудистого русла, сходные патогенетические изменения происходят при других сосудистых проявлениях ССД — синдроме Рейно и склеродермическом почечном кризе (рис. 1). Общность патогенеза подразумевает не только первичный системный характер сосудистого повреждения при ССД, но и схожесть терапевтических подходов, что в настоящее время с успехом используется в повседневной клинической практике.

Клинические проявления. ЛАГ, ассоциированная с ССД, широко известна как грозное проявление этого заболевания, при котором быстрое прогрессирование приводит к крайне неутешительным исходам. Развитие ЛАГ при лимитированном варианте ССД часто обусловлено легочными сосудистыми нарушениями, в то время как при диффузной ССД может отмечаться сочетание с легочным интерстициальным фиброзом. Помимо этого при ССД выявляются и другие состояния, способствующие развитию ЛГ и требующие тщательной дифференциальной диагностики.

Течение ЛАГ при ССД в общих проявлениях сходно с ее идиопатическим (первичным) вариантом. Ретроспективный анализ случаев ССД с ЛАГ показал наличие длительного (до 5 лет) бессимптомного периода, о котором можно было судить лишь по электрокардиографическим (ЭКГ) изменениям (признаки перегрузки правых отделов сердца) и по рентгенологическим признакам (выбухание второй дуги по левому контуру сердца). Период клинических проявлений протекал бурно и стремительно, с характерными для этого страдания симптомами, основной из которых — одышка. Необходимо отметить редкое развитие кровохарканья и синкопальных эпизодов.

Стадия прогрессирования характеризуется формированием в первую очередь тяжелой дыхательной недостаточности с легочными гипертоническими кризами, летальный исход наступает в среднем через 36 мес от момента первого признака заболевания — появления одышки — и чаще всего являлся следствием тяжелого легочного гипертонического криза с прогрессированием системной гипотензии. Признаки тяжелой правожелудочковой недостаточности встречались менее чем в половине случаев.

ССД, особенно ее лимитированный вариант (ранее обозначавшийся как CREST-синдром), чаще всего связана с развитием ЛАГ. В последние годы, по данным регистров больных ССД и собственному опыту, отмечается развитие ЛАГ у пациентов с ССД без явных кожных изменений (так называемая висцеральная ССД), что делает диагностику этого состояния весьма затруднительной. Новые классификационные критерии ССД позволяют устанавливать до-

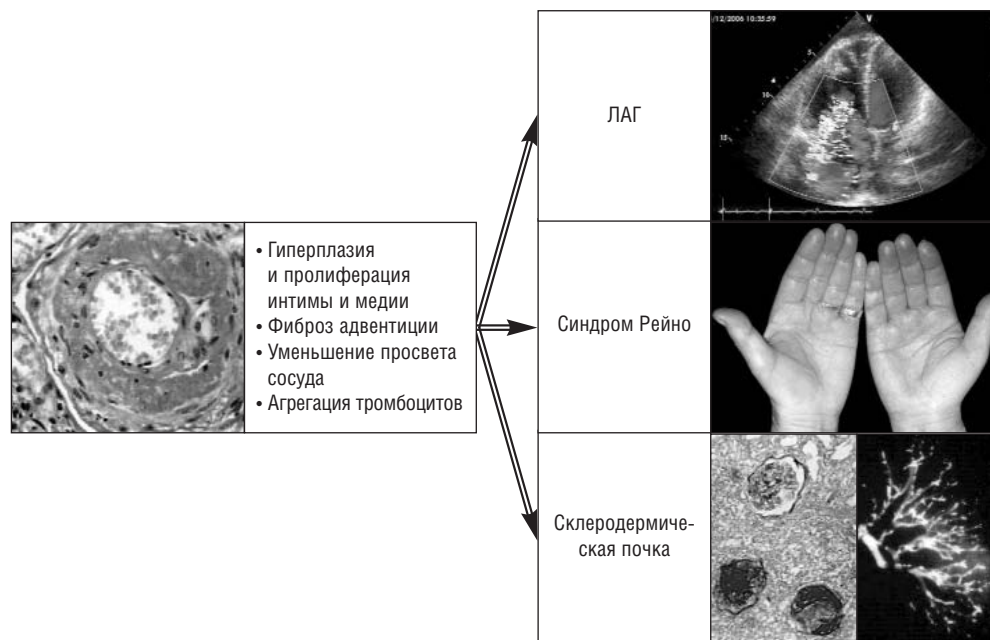


Рис. 1. Васкулопатия – основной патогенетический феномен ССД

стоверный диагноз на любых стадиях заболевания и при отсутствии уплотнения кожи [4]. Впервые в диагностические критерии ССД как одно из висцеральных проявлений включена ЛАГ (табл. 1). Поскольку около 15% пациентов с ЛАГ-ССД имеют висцеральную форму заболевания, до внедрения критериев 2013 г. диагноз основного заболевания у них был недостоверным или вообще не ставился. Это объясняет позднюю диагностику как ЛАГ, так и ССД. Особенное значение для диагностики ЛАГ и ССД имеет наличие телеангиэктазий, являющихся клиническим признаком, ассоциированным с ЛАГ-ССД.

Помимо этого большое значение в диагностике ССД имеют иммунологические нарушения. Впервые выделена группа «склеродермических» аутоантител, являющихся высокоспецифичными в плане дифференциальной диагностики ЛАГ [4]. В связи с этим в диагностический алго-

ритм ЛАГ внедрено обязательное исследование на антинуклеарные антитела, являющиеся иммунологическими маркерами СТЗСТ (табл. 2)

ЛГ относится к вариантам поражения легких у больных ССД и может быть обусловлена интерстициальным фиброзом или являться результатом изолированных пролиферативных изменений сосудистой стенки в отсутствие значимых изменений паренхимы или хронической гипоксии (собственно ЛАГ). Однако наиболее часто ЛГ у больных ССД обусловлена поражением левых отделов сердца (как клапанов, так и собственно миокарда), связанным с системным процессом или не имеющих с ним связи (например, ишемическая болезнь сердца, изолированная диастолическая дисфункция и др.). Последние могут быть обозначены в большой группе причин, определяющих вторичный характер гипертензии и расцениваемых как сопутствующие заболевания (см. классификацию ЛГ). Необходимо помнить о нередких ассоциациях ССД с первичным билиарным циррозом (особое внимание к вариантам,

Таблица 1 Классификационные критерии ССД ACR/EULAR (2013)

Критерий	Баллы
Утолщение кожи выше ПМФС	9
Утолщение кожи пальцев: отек пальцев	2
все пальцы дистальнее ПФС	4
Дигитальная ишемия: язвочки	2
рубчики	3
Телеангиэктазии	2
Капилляроскопические изменения	2
ЛАГ/ИПЛ	2
Синдром Рейно	3
Специфические аутоантитела	3
Суммарный балл достоверного диагноза	>9

Примечание. АСР – Американская коллегия ревматологов, EULAR – Европейская антиревматическая лига, ПМФС – проксимальный межфаланговый сустав, ПФС – пястно-фаланговый сустав, ИПЛ – интерстициальное поражение легких.

Таблица 2 Антинуклеарные антитела, выявляемые при СТЗСТ

Антитела	Заболевание
Антитела к двуспиральной ДНК	СКВ
Склеродермические специфические антитела: антицентромерные антитела	Лимитированный тип ССД
антитела к топоизомеразе-I (Scl-70)	Диффузный тип ССД с легочным фиброзом
антитела к РНК-полимеразе III	ССД с риском развития почечного криза
Ro/La антитела	Болезнь/синдром Шегрена, СКВ
Антитела к рибонуклеопротейду (RNP)	СЗСТ
Sm-антитела	СКВ
Pm/Scl	Полимиозит в сочетании с ССД

осложненным портальной гипертензией), а также веноокклюзионной болезнью легких. И, наконец, при наличии факторов риска и тромбоза вен нижних конечностей у пациентов с ССД также может выявляться хроническая посттромбоземболическая ЛГ.

Как уже было отмечено, ЛАГ при ССД чаще бывает ассоциирована с большой длительностью заболевания, лимитированным кожным синдромом, наличием телеангиэктазий и антицентромерных антител. Однако необходимо помнить и о редких вариантах ЛАГ, встречающихся при остром течении болезни с диффузным кожным синдромом и наличием U3RNP-аутоантител [10].

Высокая частота интерстициального фиброза, выявляемого у больных ССД в последние годы, не привела к существенному увеличению распространенности гипоксемического варианта ЛГ, однако способствовала выделению сочетанного типа поражения легких («диспропорциональная» ЛГ), при котором среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) достигает величин, сопоставимых с изолированным ее типом [11]. Выделение этого варианта обусловлено необходимостью иной, чем при интерстициальном фиброзе, терапевтической тактики в связи с его крайне тяжелым, прогностически неблагоприятным течением.

Диагностика. Ранняя диагностика ЛАГ — ключ к потенциально оптимальному терапевтическому прогнозу. В отсутствие лечения прогноз ЛАГ крайне неблагоприятен, при ССД 60% больных клинически значимой ЛАГ умирают в первые два года. Своевременное выявление способствует ранней терапии с последующим более благоприятным течением.

ЛГ определяют как повышение СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. в состоянии покоя. При этом давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) не должно превышать 15 мм рт. ст., а сердечный индекс должен быть нормальным или сниженным. «Золотым стандартом» и единственным методом верификации ЛГ при всех ее вариантах является катетеризация правых отделов сердца (КПОС) [12].

Стратегия диагностики при ЛГ, ассоциированной с ССД, предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Как и при идиопатической ЛАГ, целесообразно выделить следующие этапы дифференциально-диагностического процесса:

I. Подозрение на наличие ЛГ (скрининг).

II. Исключение наиболее частых причин ЛГ.

III. Установление диагноза ЛАГ.

IV. Оценка ЛАГ (функциональный класс — ФК, особенности гемодинамики).

Диагностика ЛГ при ССД, как и при других состояниях, основана на комплексе клинических и инструментальных исследований, среди которых «золотым стандартом» является определение давления в легочной артерии при ее катетеризации. Однако необходимо помнить о скрининговых методах выявления ЛГ, поскольку больные ССД составляют группу риска развития этого проявления [13]. Как известно, ЛАГ не имеет «патогномоничных» признаков и на начальных этапах развития клинически не значима. Одышка — как правило, первое проявление ЛГ, неспецифический симптом, который сам по себе требует проведения дифференциальной диагностики, — обычно развивается уже при наличии правожелудочковой недостаточности.

Функциональные легочные тесты. Особую значимость при скрининге и определении риска развития ЛГ у больного ССД имеет исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности легких (ДСЛ), не нашедшее должного места в диагностических программах при идиопатической (первичной) ЛГ. В многочисленных исследованиях показана прогностическая роль этого метода, помимо общепринятых клинико-иммунологических признаков, в определении группы риска больных ССД по развитию ЛГ. Изолированное (при нормальных объемно-скоростных показателях спирограммы) снижение ДСЛ до уровня <55 – 60% нормы (при отсутствии других причин — интерстициального фиброза, сопутствующих хронической обструктивной болезни легких или анемии) явилось более значимым предиктором развития ЛГ, чем другие доступные «скрининговые» методики — ЭКГ или ЭхоКГ.

V. Steen и соавт. [14] впервые показали, что пациенты с ЛАГ и лимитированной ССД имеют значительно более низкую ДСЛ за несколько лет до установления диагноза, чем пациенты, у которых в дальнейшем не развились ЛАГ и ИПЛ. D. Mukerjee и соавт. [15] выявили, что пороговое значение ДСЛ, равное 50%, ассоциировалось с ЛАГ с высокой специфичностью (90%), но низкой чувствительностью (39%). Французское исследование ItinerAir [16] убедительно продемонстрировало, что ДСЛ $>60\%$ от должного имеет высокую специфичность для исключения ЛАГ. Из этого следует вывод, что уровень ДСЛ $<60\%$ должен рассматриваться в качестве признака, указывающего на возможную ЛАГ. При сопоставлении уровней ДСЛ и СрДЛА у 243 пациентов с ССД, наблюдавшихся в Королевской больнице Лондона, менее чем у 10% пациентов уровень ДСЛ был $>60\%$ и только у одного — $>80\%$ от должного. К сожалению, это не может быть применено к другим вариантам ЛАГ (к примеру, идиопатическому). Сообщается лишь о небольшом снижении ДСЛ [17], в связи с чем уровень пограничного показателя будет существенно отличаться. Снижение ДСЛ у пациентов с ССД в первую очередь связывают с частой ассоциацией ЛАГ с веноокклюзионной болезнью. Если у пациентов при компьютерной томографии (КТ) легких выявлялось более двух признаков веноокклюзионной болезни, значения ДСЛ были ниже, чем в группе без определяемых на КТ изменений [18]. При морфологическом исследовании легочной ткани у пациентов с ЛАГ-ССД признаки поражения венул обнаруживают чаще, чем у пациентов с идиопатической ЛГ [19]. Однако нужно отметить, что исследования, показавшие высокую распространенность веноокклюзионной болезни у пациентов с ЛАГ-ССД, остаются предметом дискуссий, если учесть факты, полученные в рандомизированных исследованиях ЛАГ-специфических препаратов. Доказанным считается факт, что при веноокклюзионной болезни легких прием ЛАГ-специфических препаратов способствует развитию отека легких, в то время как в оригинальном исследовании эффективности эпопростенола у пациентов с ЛАГ-ССД возникновения легочного отека не было зарегистрировано ни у одного пациента [20, 21]. Этот факт подтверждают и результаты долгосрочных исследований. Изучение эффективности матицерана у пациентов с различными вариантами ЛАГ (SERAPHIN) не выявило различий в клиническом ответе у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и ЛАГ, ассоциированной с ССД [22].

Эхокардиография. ЭхоКГ, помимо обнаружения косвенных признаков ЛГ и расчета СДЛА, поможет в дифференциальной диагностике вариантов «венозной» ЛГ, обусловленной поражением левого желудочка (нарушением его сократительной способности или наличием клапанных поражений). Необходимо помнить, что выявление транс-трикуспидального градиента давления $>2,5$ м/с не является верифицирующим диагноз и требует подтверждения. Французскими исследователями предложен дифференциально-диагностический алгоритм ранней диагностики ЛАГ с использованием ЭхоКГ, поскольку вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов при «пограничных» градиентах достаточно велика. Более точная с диагностических позиций диагностическая модель алгоритма DETECT предполагает использование ЭхоКГ: исследуются площадь правого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации (ТР) [23].

Инвазивная оценка гемодинамики. КПОС, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ЛГ, должна проводиться всем больным с этим проявлением ССД. Помимо подтверждения факта повышения давления, этот метод является дифференциально-диагностическим и определяющим прогноз. Необходимо отметить, что тест с оценкой вазореактивности при ЛАГ, ассоциированной с СТЗСТ, не проводится вследствие малой информативности [13].

Скрининговые программы. Как известно, СТЗСТ — один из факторов риска развития ЛАГ, поэтому разработка скрининговых программ является приоритетной для ранней диагностики этого тяжелого проявления. Вот ее общие принципы:

Основные рекомендации для скрининга и ранней диагностики ЛАГ при СТЗСТ

- Всем пациентам с ССД следует проводить скрининг на предмет обнаружения ЛАГ.
- Пациенты с СТЗСТ или другими системными аутоиммунными заболеваниями с признаками ССД должны проходить скрининг, так же как пациенты с ССД.
- Скрининг пациентов без клинических проявлений ЛАГ не рекомендуется для СТЗСТ или других системных аутоиммунных заболеваний без признаков ССД.
- Проведение КПОС необходимо для диагностики ЛАГ.
- Проведения острого вазореактивного теста у пациентов с ССД, СТЗСТ или другими системными аутоиммунными заболеваниями не требуется.
- Скрининговая программа у пациентов с ССД или системными аутоиммунными заболеваниями с чертами ССД обязательно должна включать исследование ДСЛ. Трансторакальная ЭхоКГ, определение NTproBNP и алгоритм DETECT должны проводиться, если ДСЛ $<60\%$ и длительность заболевания >3 лет.
- При ССД или системных аутоиммунных заболеваниях с чертами ССД трансторакальная ЭхоКГ и оценка ДСЛ должны проводиться ежегодно, а при возникновении симптомов выполняются трансторакальная ЭхоКГ, оценка ДСЛ и определение уровня NTproBNP.

Многоцентровое исследование DETECT выявило признаки заболевания, наиболее связанные с развитием

ЛАГ [23]. Это было первое исследование, включившее 466 пациентов с ССД с высоким риском развития ЛАГ (ДСЛ $<60\%$ и длительность заболевания >3 лет). В процессе обработки данных был разработан двухступенчатый алгоритм, позволяющий определить, каким пациентам нужно проводить ЭхоКГ и затем КПОС (рис. 2). Шесть простых переменных, которые ассоциированы с риском развития ЛАГ, были определены в процессе регрессионного анализа. К ним относятся телеангиэктазии, наличие антицентральных антител, повышение уровней серологических маркеров ЛАГ — NTproBNP и уровня мочевого кислоты, а также изолированное снижение ДСЛ.

Комбинация этих параметров указывает на необходимость проведения ЭхоКГ. К наиболее значимым для диагностики ЛАГ ЭхоКГ-параметрам относятся скорость ТР и площадь правого предсердия.

На основании полученных данных с 96% чувствительностью и 62% специфичностью можно предположить наличие у пациента ЛАГ (всю информацию об алгоритме DETECT можно найти на сайте <http://detect-pah.com/>).

Дифференциальная диагностика. Верификация ЛГ при ССД требует последующего дифференциально-диагностического обследования. Для уточнения типа ЛГ необходимо проводить весь комплекс каждому больному, поскольку встречается сочетание нескольких причин у одного пациента.

Собственно диагноз ЛАГ при ССД (изолированный вариант) может быть установлен только по окончании проведения всех диагностических процедур («диагноз-исключение»). Помимо этого ЛАГ может обуславливать портальная гипертензия, развившаяся на фоне первичного билиарного цирроза, который при лимитированном варианте ССД встречается существенно чаще, чем в популяции.

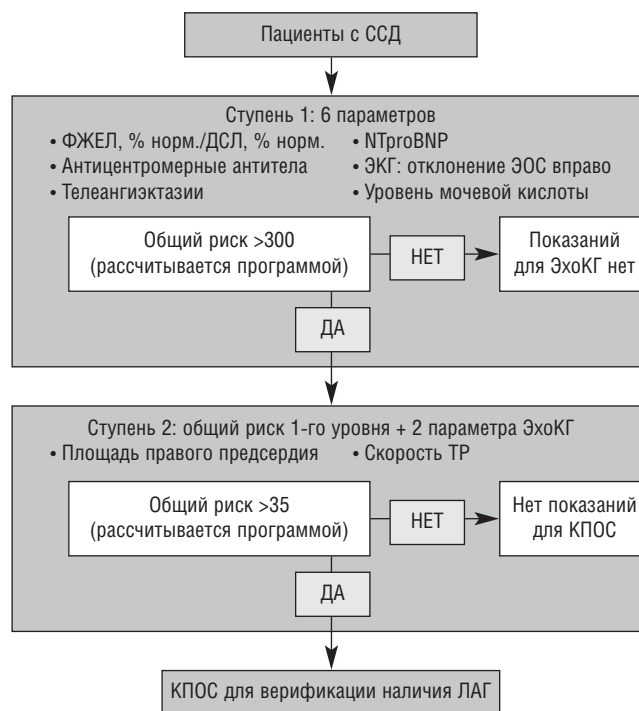


Рис. 2. Алгоритм DETECT. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, NTproBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ЭОС — электрическая ось сердца

Обнаружение ИПЛ ставит задачу определить, какой вариант ЛГ превалирует. Помощь в этом может оказать бо-диплетизмография (определение остаточного объема и общей емкости легких для уточнения выраженности рест-рикции), а также исследование газового состава крови при катетеризации для оценки выраженности гипоксемии. Вы-деление сочетанного варианта (ЛАГ и ИПЛ) продиктовано необходимостью сочетанной терапии как вазоактивными препаратами, так и иммуносупрессантами.

Снижение насосной функции левого желудочка вследствие его систолической или диастолической дис-функции обуславливает развитие «венозной» ЛГ, проявля-ющееся при катетеризации повышением ДЗЛА. ЭхоКГ оказывает существенную помощь в решении этой задачи, однако может потребоваться верификация ишемической болезни сердца как неинвазивными (стресс-методы, «ко-ронарный кальций»), так и инвазивными (коронароангио-графия) методами. ЭхоКГ также является незаменимым методом в диагностике клапанных пороков, что при ССД встречается не часто.

В последние несколько лет за рубежом часто отмеча-ется сочетание ССД с поражением веноулярного отдела мик-роциркуляторного русла — легочной веноокклюзионной болезнью и легочным капиллярным ангиоматозом. При-менение препаратов группы простаглицина у этой катего-рии больных часто осложняется интерстициальным оте-ком легких и заканчивается фатально. Наличие у пациента гипоксемии, а также повышенного ДЗЛА позволяет запод-озрить эту фатальную ассоциацию.

К настоящему времени окончательно не определены факторы неблагоприятного прогноза ЛАГ при ССД. Тем не менее необходимо принимать во внимание, что подобные признаки описываются при идиопатической ЛГ. Помимо исходных гемодинамических параметров (чаще СДЛА при первом обследовании), к ним относятся наличие перикар-дита, повышение уровня NTproBNP, а также уровня моче-вой кислоты.

Функциональная классификация ЛАГ используется как предиктор продолжительности жизни. Так, у пациен-тов I и II ФК средняя продолжительность жизни составля-ет 6 лет, III ФК — 2,5 года и IV ФК — 6 мес. Помимо опре-деления ФК, у больных ССД важна количественная оцен-ка толерантности к физической нагрузке. Проведение 6-минутного теста ходьбы (6МТХ) является доступным и высокоинформативным средством оценки функцио-нального статуса пациента. Однако его использование при СТЗСТ может быть лимитировано поражением мышц и суставов.

Таким образом, раннее выявление и правильный ди-агноз ЛГ у пациентов с ССД — залог увеличения продол-жительности жизни пациентов. Учитывая сложность и недос-тупность многих диагностических процедур, наблюдение данной категории больных возможно лишь в специализи-рованных центрах.

Системная красная волчанка

При СКВ ЛГ чаще ассоциируется с наличием антител к кардиолипину, т. е. с наличием антифосфолипидного синдрома, который характеризуется системной тромбофи-лией, лежащей в основе его клинических проявлений, в том числе и ЛГ. Данные больные в диагностическом и те-рапевтическом аспектах должны рассматриваться так же, как и пациенты с другими тромбоэмболическими вариан-

тами ЛГ. Более редкой причиной ЛГ при СКВ может яв-ляться «легочный васкулит», по нашему мнению, более со-ответствующий морфологической находке, чем клиниче-скому синдрому.

Единичные случаи ЛГ, ассоциированной с воспале-нием легочных сосудов, описаны при **смешанном заболева-нии соединительной ткани** — редком, спорном с позиции нозологической самостоятельности сочетании признаков ССД, СКВ и полимиозита. Комбинация особенного пора-жения кожи с миозитом и легочным синдромом (в частно-сти, ЛГ) может быть опосредована воспалительными изме-нениями сосудистой стенки, в единичных случаях это под-тверждалось морфологическими исследованиями, а также эффективностью иммуносупрессивной терапии.

Необходимо подчеркнуть крайнюю редкость данного варианта, который не может определять дифференциро-ванный подход к терапии (иммуносупрессивные и/или ЛАГ-специфические препараты). Терапевтическая тактика должна определяться нозологической принадлежностью ЛАГ и другими возможными причинами, выявление кото-рых требует тщательного обследования пациентов с ЛГ или подозрением на нее [12].

Терапия. Терапия ЛАГ при СТЗСТ не отличается от лечения ее идиопатического варианта. Необходимо отме-тить, что мониторинг эффективности при ЛАГ-СТЗСТ должен осуществляться более часто в связи с плохим жиз-ненным прогнозом данной группы пациентов. На наш взгляд, оправдано более частое проведение КПОС при по-вторных обращениях пациентов, для уточнения воздейст-вия ЛАГ-специфических препаратов на гемодинамику, особенно в случаях с клиническим ухудшением, которые необходимо подтверждать исследованиями гемодинамики.

Эффективность ЛАГ-специфической терапии дока-зана у пациентов с ССД-ЛАГ для всех трех групп препара-тов [30]. У части пациентов с СКВ и СТЗСТ с васкулитным вариантом ЛАГ на определенных этапах болезни имеет смысл применять иммуносупрессивную терапию [31] (рис. 3).



Рис. 3. Лечение ЛАГ при СКВ и СТЗСТ

Терапия ЛАГ в настоящее время включает три группы препаратов, воздействующих на одно из основных звеньев ее патогенеза – эндотелиальную дисфункцию. К ним относятся простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР).

Общие принципы терапии ЛАГ при СТЗСТ представлены на рис. 4.

Бозентан, неселективный ингибитор эндотелиновых рецепторов, в трех рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрировал свою эффективность у пациентов с ЛАГ [33, 34]. Бозентан был первым зарегистрированным для пациентов с ССД препаратом для лечения ЛАГ. При оценке долгосрочного прогноза на фоне терапии бозентаном было показано существенное улучшение выживаемости и увеличение периода до клинического ухудшения. Таблетированный бозентан имеет существенное преимущество по сравнению с внутривенными формами и подтвержденную эффективность в монотерапии [35]. Кроме того, недавние исследования показали, что назначение бозентана в качестве препарата первой линии с присоединением в дальнейшем других препаратов не оказывало негативного влияния на долгосрочную эффективность лечения у пациентов с идиопатической ЛАГ [36–39].

Анализ подгруппы больных СТЗСТ в международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности силденафила при ЛАГ (SUPER-1) продемонстрировал достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических параметров (в особенности СрДЛА и ле-

гочного сосудистого сопротивления), а также ФК у 84 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СТЗСТ [40].

В этом исследовании наибольшие улучшения были отмечены в группе получавших 20 мг препарата трижды в день, из чего следует, что эта доза является эффективной и приемлемой в качестве стартовой терапии для пациентов с ЛАГ на фоне СТЗСТ. Прирост дистанции в 6МТХ составил 55 м по сравнению с группой контроля [40].

Наблюдаемое улучшение 6-МТХ на 55 м (корректированное по плацебо) на фоне 12-недельной терапии силденафилом сопоставимо с результатами применения других препаратов для лечения ЛАГ, обусловленной СТЗСТ. При анализе подгруппы пациентов с ССД в исследовании BREATHE-1 16-недельная терапия бозентаном предотвратила ухудшение в 6МТХ с увеличением на 3 м в контрольной группе, по сравнению с уменьшением на 40 м в группе плацебо [34]. Открытое исследование с внутривенной терапией эпопростенолом (в дозе 11,2 нг/кг в 1 мин в течение 12 нед) продемонстрировало увеличение дистанции 6-минутной ходьбы в среднем на 108 м по сравнению со стандартной терапией ЛАГ-СТЗСТ [41].

Помимо этого, были проведены клинические исследования, доказывающие эффективность ЛАГ-специфических препаратов в отношении других проявлений СТЗСТ.

Эффективность бозентана в отношении дигитальных ишемических нарушений была показана в двух плацебоконтролируемых рандомизированных испытаниях (RAPIDS-1 и RAPIDS-2), включающих 210 пациентов с ССД [42, 43]. Бозентан в начальной дозе 62,2 мг дважды в день в течение 4 нед, а затем 125 мг дважды в день в течение 12 нед статистически значимо снижал частоту возникновения новых дигитальных язв (на 48%) в сравнении с плацебо. Однако при анализе подгрупп в исследовании RAPIDS-1 выявлено более выраженное снижение частоты новых язв у пациентов с диффузной ССД на 67% ($p < 0,001$), в то время как при лимитированной ССД различие с группой плацебо составило лишь 8%. Как указывалось выше, эффективность бозентана в плане лечения активных дигитальных язв продемонстрирована не была. Поэтому в настоящее время бозентан зарегистрирован и для профилактики новых дигитальных язв у пациентов с ССД из группы риска.

В двух рандомизированных клинических испытаниях показано, что инфузионные простаноиды, главным образом илопрост, эффективны для заживления дигитальных язв у пациентов с ССД [44, 45]. Следовательно, внутривенный илопрост эффективен у пациентов с активными дигитальными язвами, развившимися на фоне СТЗСТ, в частности, ССД.

Имеются также данные о профилактическом действии ЛАГ-специфических препаратов, преимущественно внутривенного илопроста, на пациентов с ССД, которые получали его длительное время по поводу синдрома Рейно [46].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

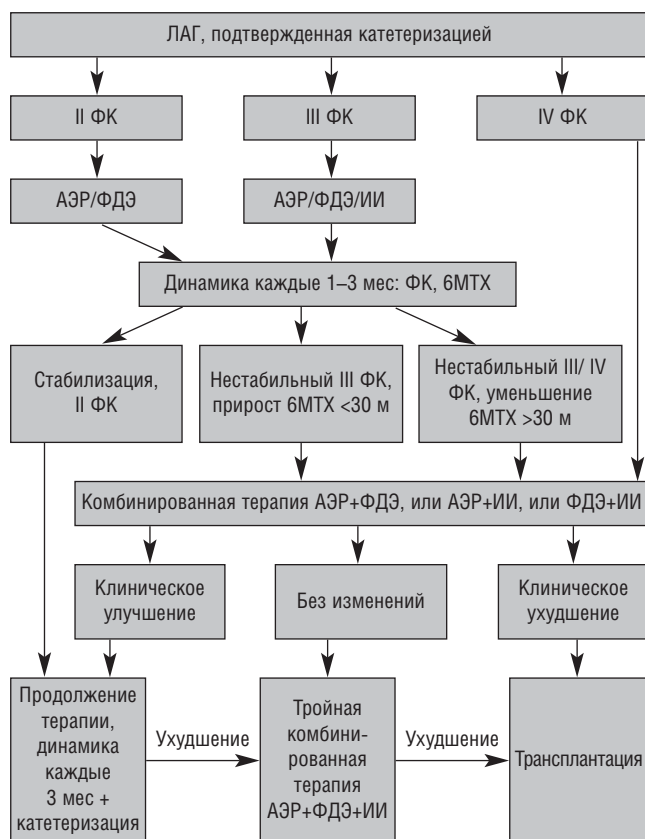


Рис. 4. Лечение ЛАГ при СТЗСТ (адаптировано из [32]). ФДЭ – ингибиторы фосфодиэстеразы, ИИ – ингаляционный илопрост

ЛИТЕРАТУРА

- Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383–94. DOI: 10.1378/chest.10-0260
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87. DOI: 10.1378/chest.09-1140
- Yang X, Mardekian K, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1519–31. DOI: 10.1007/s10067-013-2307-2
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol*. 1996; 23(12):2055–62.
- Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1940–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202489
- Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290–8. DOI: 10.3899/jrheum.100245
- Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):31–6.
- Mathai SP, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Fail Clin*. 2012;8(3):413–25. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.04.001
- Gü n d ü z OH, Fertig N, Lucas M, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1663–6. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1663::AID-ART290>3.0.CO;2-C
- Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1005–11.
- Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;86(9):4–23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(9):4–23 (In Russ.)].
- Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):515–25. DOI: 10.1183/09059180.00006013
- Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):516–22. DOI: 10.1002/art.10775
- Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):461–6. DOI: 10.1093/rheumatology/keh067
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3792–800. DOI: 10.1002/art.21433
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral Centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–55. DOI: 10.1183/09031936.00078411
- Gü n t h e r S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2995–3005. DOI: 10.1002/art.34501
- Dorfmüller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol*. 2007;38(6):893–902. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.022
- Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Long-term survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2244–9. DOI: 10.3899/jrheum.081277
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425–34. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
- Coghlan JC, Denton CP, Grü n i g E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
- Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):881–6. DOI: 10.1164/rccm.200904-0563OC
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011
- Saggar R, Khanna D, Shapiro S, et al. Brief report: effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4072–7. DOI: 10.1002/art.34614
- Hoepfer M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
- Saggar R, Khanna D, Furst DE, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3741–50. DOI: 10.1002/art.27695
- Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1257–62. DOI: 10.1002/art.33460
- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(4):394–403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp022
- Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75(11):2668–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0473
- Mathai S, Hassoun P. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum*. 2009;21(6):642–8. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283307dc8
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212

35. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
36. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
37. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoid or sildenafil. *Rheumatology*. 2010;49(3):490–500. DOI: 10.1093/rheumatology/kep398
38. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005;60(2):1025–30. DOI: 10.1136/thx.2005.040618
39. Мартынюк ТВ, Зыков КА, Антонова ОЮ и др. Влияние бозентана на клинический статус и клеточное звено иммунитета у больных с идиопатической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):25–31 [Martyniuk TV, Zykov KA, Antonova OYu, et al. Effect of bosentan on the clinical status and cellular immunity of patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):25–31 (In Russ.)].
40. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2417–22.
41. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425–34. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
42. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32–8. DOI: 10.1136/ard.2010.130658
43. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):583–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kep413
44. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Int Med*. 1994;120(3):199–206. DOI: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004
45. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effect of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized controlled study. *Clin Exp Rheum*. 2001;19(5):503–8.
46. Airo P, Rossi M, Scarsi M, et al. Disease-modifying effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a control group. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(5):722–36.

Вопросы для самоконтроля (возможно несколько вариантов ответа)

1. Какие патогенетические механизмы участвуют в развитии ЛАГ при СТЗСТ?
 - А. Эндотелиальная дисфункция.
 - Б. Ремоделирование легочных сосудов.
 - В. Ренин-опосредованный вазоспазм сосудов микроциркуляции.
 - Г. Гиперпродукция аутоантител.
2. Какое клиническое проявление ЛАГ характерно для больных с СТЗСТ?
 - А. Одышка.
 - Б. Кровохарканье.
 - В. Генерализованный цианоз.
 - Г. Формирование «барабанных палочек» и «часовых стекол».
3. Какие два метода инструментальной диагностики используются для скрининга ЛАГ при СТЗСТ?
 - А. Эхокардиография.
 - Б. Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.
 - В. Исследование диффузионной способности легких.
 - Г. Холтеровское ЭКГ-мониторирование.
4. Каким методом верифицируют диагноз ЛАГ?
 - А. Эхокардиография.
 - Б. Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии.
 - В. Компьютерная томография легких.
 - Г. Бодиплетизмография.
5. Что из нижеперечисленного позволит заподозрить наличие у пациента с СТЗСТ ЛАГ?
 - А. Изолированное снижение диффузионной способности легких.
 - Б. Обнаружение интерстициальных изменений при КТ легких.
 - В. Выявление антител в ДНК.
 - Г. Наличие сигнала энергетического доплера синовиальной оболочки.
6. Для установления диагноза ЛАГ нужно исключить:
 - А. Интерстициальное поражение легких.
 - Б. Поражение левых отделов сердца.
 - В. Легочную эмболию.
 - Г. Все вышеперечисленное.
7. Для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ проводится:
 - А. Тест 6-минутной ходьбы.
 - Б. Эхокардиография.
 - В. Бодиплетизмография.
 - Г. Суточное мониторирование артериального давления.
8. Для лечения пациентов с ЛАГ-СТЗСТ используются:
 - А. Антагонисты рецепторов эндотелина.
 - Б. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5.
 - В. Простаноиды.
 - Г. Все вышеперечисленные.

Ответы на стр. 93.

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные

Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Алексанкин А.П., Насонов Е.Л.

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:

Екатерина Валерьевна Супоницкая;
ekaterina.s@mtu-net.ru

Contact:

Ekaterina Suponitskaya;
ekaterina.s@mtu-net.ru



Е.В. Супоницкая – научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Е.Н. Александрова – заведующая лабораторией клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



А.П. Алексанкин – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. биол. наук



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

Поступила 08.12.14

Рассматриваются механизмы действия генно-инженерных биологических препаратов и их влияние на субпопуляции В-лимфоцитов периферической крови пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; субпопуляции В-лимфоцитов; ревматоидный артрит; системная красная волчанка.

Для ссылки: Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):78–83.

IMPACT OF THERAPY WITH BIOLOGICAL AGENTS ON B-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN RHEUMATIC DISEASES: NEW EVIDENCE

Suponitskaya E.V., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P., Nasonov E.L.

The paper considers the mechanisms of action of biological agents and their effect on peripheral blood B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Key words: biological agents; peripheral blood B-lymphocyte subpopulations; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus.

For reference: Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. Impact of therapy with biological agents on B-lymphocyte subpopulations in rheumatic diseases: New evidence. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):78–83.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-78-83>

В течение последних десятилетий понимание роли В-лимфоцитов в аутоиммунном воспалении при ревматических заболеваниях (РЗ) существенно изменилось. Стало известно, что В-клетки презентуют антигены Т-лимфоцитам, влияют на их активацию, индуцируют дифференцировку фолли-

кулярных дендритных клеток, эктопический лимфонеогенез, а также участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов и аутоантител [1–4].

Развитие аутоиммунных РЗ характеризуется потерей В-клеточной толерантности, что приводит к выживанию аутореактивных

клонов В-клеток и их дифференцировке в аутореактивные плазматические клетки, синтезирующие широкий спектр аутоантител, которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [5, 6]. Поликлональная активация В-клеток при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) сопровождается нарушением гомеостаза В-лимфоцитов периферической крови [7, 8], в частности, выраженной экспансией CD27+ В-клеток памяти [9, 10]. Полагают, что увеличение количества В-клеток памяти, отражающее потерю периферической толерантности, дефект негативной селекции, усиление активации и дифференцировки наивных В-клеток, а также отсутствие чувствительности к иммуносупрессивным препаратам, значительно повышает риск развития аутоиммунных реакций [11].

Современные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по-разному влияют на В-клеточный гомеостаз у больных РА, СКВ и другими системными аутоиммунными РЗ, однако эффективность терапии во многом зависит от степени подавления В-клеток памяти и скорости их восстановления/репопуляции в крови. Одним из общих свойств ГИБП разных классов является восстановление В-клеточного гомеостаза: нормализация уровня периферических В-клеток памяти, увеличение пула наивных В-клеток и уменьшение продукции аутоантител (см. таблицу).

РТМ — химерные моноклональные антитела (мАТ) к поверхностному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов. Механизмы удаления В-клеток периферической крови включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз [12]. CD20 выявлен только на пре-В- и зрелых В-лимфоцитах [13, 14], но не на стволовых клетках, про-В-клетках и плазмócитах [15, 16]. Эта специфичность делает рецептор CD20 идеальной мишенью для терапевтического воздействия, так как его блокада не затрагивает ни восстановление В-лимфоцитов из стволовых клеток, ни продукцию иммуноглобулинов плазмócитами. Влияние РТМ на гомеостаз В-клеток при РА и СКВ достаточно хорошо изучено. Через 2 нед после однократного курса лечения РТМ у большинства пациентов наступает полная деплеция В-лимфоцитов, длящаяся 6–9 мес. Во время периода ранней репопуляции повышается уровень транзиторных В-клеток, поступивших из костного

мозга, а позднее — наивных зрелых В-лимфоцитов. При хорошем ответе на терапию РТМ у пациентов с РА снижается уровень активированных В-клеток и В-клеток памяти [17, 18], ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [17, 19], а также уменьшаются концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA и IgE) сыворотки крови [20]. Важным индикатором эффективности лечения РТМ у больных СКВ и РА считается позднее восстановление количества CD27+ В-клеток памяти в периферической крови (не ранее чем через 2 года после окончания терапии данным препаратом) [21]. При раннем рецидиве у больных РА отмечается большее количество переключенных (CD27+IgD-) и непереключенных (CD27+IgD+) В-клеток памяти в периферической крови по сравнению с пациентами, имеющими отдаленный рецидив [17, 22]. В материалах многих клинических исследований убедительно показано, что серопозитивность по РФ и/или АЦЦП и высокие уровни этих аутоантител в сыворотке крови до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ при РА [20]. Наряду с этим хороший эффект РТМ у больных РА ассоциируется с полной В-клеточной деплецией после первого введения препарата [23], низкими базальными уровнями В-клеток памяти, плазмобластов и BAFF в крови [24, 25]. При СКВ через 6–12 мес после курса лечения РТМ наблюдается уменьшение сывороточной концентрации антител к нативной ДНК (анДНК) [26, 27], а также антител к нуклеосомам [27], IgG/IgM антител к кардиолипину [28, 29] и C1q [30].

Ингибиторы ФНОα используются для лечения РА с 1998 г., и на сегодняшний день к применению разрешены 5 препаратов: инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП). Несмотря на различия в их структурных типах, дозировках, способах и режимах введения, по данным многоцентровых исследований, все они обладают примерно одинаковой клинической эффективностью и безопасностью [31]. Ингибиторы ФНОα достоверно снижают уровень IgM/IgA РФ, но, по данным большинства исследователей, не оказывают существенного влияния на концентрацию АЦЦП в сыворотке крови [32]. Примечательно, что результаты лечения ингибиторами ФНОα, в отличие от РТМ, хуже у серопозитивных по IgM/IgA РФ и АЦЦП пациентов [33]. Известно, что пролиферация В-клеток тесно связана с экспрессией ФНОα, поэтому дисрегуляция продукции ФНОα может

Влияние ГИБП на субпопуляции В-лимфоцитов при РА и СКВ

Субпопуляции В-лимфоцитов	Препараты				
	РТМ при РА и СКВ	ТЦЗ при РА и СКВ	АБЦ при РА	БЛМ при РА и СКВ	ингибиторы ФНОα при РА
В-клетки памяти CD19+CD27+	Деплеция	Не влияет	Не влияет	↑ при РА и СКВ	↓
Непереключенные В-клетки памяти CD27+IgD+	«	↓ при РА	« «	?	↓
Переключенные В-клетки CD27+IgD-	«	↓ при РА и СКВ	↓	?	Не влияют
Наивные В-клетки CD27-IgD+	↑ при РА (ранняя репопуляция)	↑ при СКВ. Не влияет при РА	Не влияет	↓ при СКВ	Относительное увеличение
Транзиторные CD27-CD38hiCD10+IgD+	То же	↑ при РА	?	?	То же
Плазмобласты/плазмócиты CD19+CD20loCD27hi	↑ при РА, ↓ при СКВ (ранняя репопуляция)	↓ при СКВ Не влияет при РА	?	↓ при СКВ	?

Примечание. РТМ — ритуксимаб, ТЦЗ — тоцилизумаб, АБЦ — абатацепт, БЛМ — белимумаб, ФНОα — фактор некроза опухоли α. ? — нет данных/не исследовались.

являться одной из причин нарушения гомеостаза В-клеток, которое часто находят у больных РА [34, 35]. Ингибиторы ФНО α могут восстанавливать В-клеточную толерантность и уменьшать хроническое иммунное воспаление, связанное с ее нарушением, однако механизмы анти-В-клеточного действия данной группы ГИБП недостаточно изучены. При лечении ИНФ, представляющим собой химерные МАТ к ФНО α , происходит снижение уровня непереключенных В-клеток памяти и компенсаторное увеличение числа транзиторных и наивных В-клеток в периферической крови [34, 36]. ЭТЦ — гибридный белок, состоящий из рецептора ФНО, который связан с Fc-фрагментом IgG1 человека, что способствует увеличению продолжительности циркуляции препарата. ЭТЦ конкурентно блокирует связывание ФНО α и лимфотоксина β с мембранным рецептором ФНО, таким образом отменяя биологический эффект ФНО α . По данным J.H. Anolik и соавт. [37], ЭТЦ способствует нормализации субпопуляций В-клеток памяти, а также увеличению относительного количества транзиторных и наивных В-клеток у больных РА. Это объясняется влиянием ЭТЦ на лимфоидные зародышевые центры, в которых происходят презентация антигенов фолликулярными дендритными клетками и клональная селекция В-лимфоцитов. S. Glaesener и соавт. [38] провели сравнительное исследование эффекта ЭТЦ и метотрексата (МТ) на гомеостаз В-лимфоцитов у больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с низкой активностью или ремиссией. В группе больных (n=17), получавших только МТ (15 мг/нед), было показано достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества транзиторных В-клеток и сывороточной концентрации иммуноглобулинов по сравнению с данными показателями при монотерапии ЭТЦ (n=12) или в группе плацебо (n=28). На фоне комбинированного лечения ЭТЦ и МТ происходило более выраженное снижение уровней транзиторных В-клеток и иммуноглобулинов, чем при монотерапии ЭТЦ. В отличие от прямого влияния МТ на активность В-лимфоцитов, ЭТЦ оказывал не прямое анти-В-клеточное действие через подавление синтеза BAFF и увеличение числа фолликулярных Т-хелперов в крови. В группе больных, получавших ЭТЦ+МТ, повышение содержания фолликулярных Т-хелперных клеток было наиболее выраженным, что может свидетельствовать о сочетанном действии этих препаратов на В-клетки [38]. В исследование C.I. Daïen и соавт. [39] было включено 96 больных РА, причем 21 пациенту ингибиторы ФНО α были назначены впервые. Исходно 60,4% пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК; ≤ 10 мг/сут), 69% — базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и 36% — ингибиторы ФНО α . У больных РА отмечалась абсолютная лимфопения при нормальном процентном содержании наивных В-клеток и В-клеток памяти, однако у пациентов с активным РА относительное количество двойных негативных В-клеток (CD27-IgD-), В-клеток памяти (CD27+) и непереключенных В-клеток памяти (CD27+IgD+) было выше, чем у больных с низкой активностью РА. У пациентов с РА (n=21), которым впервые назначены ингибиторы ФНО α (ЭТЦ, АДА или ЦЗП), после 3 мес лечения произошло увеличение количества CD19+ В-лимфоцитов периферической крови с 5,3 до 7,7% ($p<0,01$) без изменения соотношения субпопуляций В-клеток,

при этом исходно высокое относительное количество В-клеток памяти (CD27+) ассоциировалось с хорошим клиническим ответом на данную терапию. Кроме того, авторы проанализировали влияние ГК на субпопуляции В-лимфоцитов. Доза ГК положительно коррелировала с относительным количеством В-клеток памяти и отрицательно — с процентным содержанием наивных В-лимфоцитов. В группе больных РА, получавших ГК, относительное количество клеток памяти и переключенных В-лимфоцитов было выше, а наивных В-клеток — ниже, чем у больных, не принимавших ГК.

Еще одной терапевтической возможностью уменьшить хроническое воспаление при РА является блокада рецепторов к интерлейкину 6 (ИЛ6Р). ИЛ6 — это плеiotропный цитокин, который продуцируется разными типами клеток, включая фибробласты, остеобласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, моноциты и некоторые клетки опухолей [40]. Под его действием происходит поликлональная активация В-клеток, развиваются плазмцитоз и В-клеточная неоплазия. Наряду с этим ИЛ6 влияет на дифференцировку и выживание плазматических клеток в костном мозге. Показано, что при РА дифференцировка и селекция В-клеток, а также формирование эктопических фолликулярных очагов лимфогенеза осуществляются в воспаленной синовиальной ткани. В синовии и сыворотке у пациентов с РА выработка ИЛ6 происходит особенно интенсивно, причем повышенные уровни ИЛ6 и его растворимого рецептора ИЛ6Р коррелируют с активностью заболевания [41, 42] и деструкцией суставов [43]. ТЦЗ — рекомбинантное гуманизированное МАТ к человеческому ИЛ6Р. ТЦЗ селективно связывает и блокирует растворимые и мембранные ИЛ6Р, препятствуя действию ИЛ6. У пациентов с РА ТЦЗ оказывает выраженный эффект на субпопуляции В-клеток. В работе P. Roll и соавт. [44] показано существенное снижение относительного количества непереключенных (CD27+IgD+) и переключенных (CD27-IgD-) В-клеток памяти, относительного и абсолютного количества IgA+ и IgG+ В-клеток и уменьшение уровней иммуноглобулинов (IgA, IgG) плазмы крови к 24-й неделе лечения ТЦЗ, при этом титры РФ оставались без изменения. В исследовании Z. Mahmood и соавт. [45] обнаружено, что у 33 пациентов с РА назначение ТЦЗ сопровождалось существенным уменьшением количества мутировавших иммуноглобулиновых рецепторов на двойных негативных В-клетках памяти (CD19+CD27-IgG-) к 12-й ($p<0,0001$), 24-й ($p=0,0147$) и 48-й ($p=0,0017$) неделям наблюдения. Следовательно, дифференцировка двойных негативных В-клеток памяти (CD19+CD27-IgG-) *in vivo* зависит от системы ИЛ6/ИЛ6Р и может быть модулирована при назначении антагониста ИЛ6Р. Таким образом, на фоне лечения ТЦЗ наблюдается снижение количества В-клеток памяти и изменение их дифференцировки, ассоциирующиеся с уменьшением активности РА. По данным Y. Shirota и соавт. [46], у 15 пациентов с СКВ после 12 нед лечения ТЦЗ отмечалось уменьшение относительного количества переключенных В-клеток памяти (CD27+IgD-), плазмобластов/плазмцитов и IgG+ В-клеток памяти, в то время как уровень зрелых наивных В-клеток (CD38 low) увеличивался.

АБЦ — генно-инженерный биологический препарат, который доказал высокую эффективность при лече-

нии РА [47]. Молекула АБЦ состоит из рекомбинантных белков: цитотоксического Т-лимфоцитарно-зависимого антигена 4 (CTLA-4), соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1, который служит для увеличения периода полувыведения *in vivo* [31]. АБЦ является физиологическим конкурентом CD28, так как с большей avidностью связывается с CD80/86, присутствующим на большинстве Т-лимфоцитов, ингибируя тем самым костимуляцию, опосредованную взаимодействием CD28-CD80/86 [31]. CD28-опосредованные сигналы являются основными стимуляторами экспрессии поверхностного маркера CD154 (лиганда CD40), находящегося на активированных Т-лимфоцитах, который необходим для приобретения ими «хелперных» свойств и дальнейшей активации [48]. Взаимодействие костимуляторной молекулы CD40, постоянно экспрессирующейся на мембране В-клеток, с CD154 является ключевым в процессе изотипического переключения синтеза иммуноглобулинов и созревания В-лимфоцитов [48], поэтому можно предположить, что за счет блокады CD28 АБЦ уменьшает продукцию аутоантител и иммунный ответ В-клеток [49]. С другой стороны, В-лимфоциты способствуют активации аутореактивных Т-клеток, экспрессируя костимуляторные молекулы, в том числе CD80/86 и CD40. АБЦ, оказывая прямое влияние на субпопуляции В-клеток, ослабляет костимуляторное взаимодействие между В- и Т-клетками и уменьшает аутоиммунное воспаление [31]. В небольшом исследовании M. Scarsi и соавт. [50] показано, что до назначения АБЦ у больных РА (n=28) относительное количество В-клеток памяти и переключенных В-клеток было достоверно ниже (p=0,019 и p=0,05 соответственно), а уровни иммуноглобулинов трех классов – выше, чем у здоровых доноров. К 6-му месяцу лечения у пациентов с хорошим ответом на АБЦ отмечалось достоверное снижение уровня переключенных В-клеток памяти, АЦЦП, РФ, а также выявлена тенденция к нормализации содержания иммуноглобулинов трех классов (IgG, IgA, IgM) [50]. По данным других авторов [51], серопозитивные по АЦЦП пациенты лучше отвечают на АБЦ, чем серонегативные. Таким образом, АБЦ восстанавливает регуляцию В-клеток памяти, что проявляется в компенсаторном увеличении субпопуляции наивных В-клеток к 6-му месяцу лечения [50].

Одним из важных факторов, контролирующих рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, является цитокин, относящийся к семейству ФНОα, – BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор) [52]. BLyS участвует в выживании и созревании В-клеток во время ранней антигеннезависимой фазы в костном мозге, а также способствует конечной дифференцировке плазмобластов и плазмочитов [53]. В отличие от ГИБП, описанных выше (РТМ, ингибиторы ФНОα, ТЦЗ и АБЦ), при блокаде BLyS с помощью мАТ (БЛМ) происходит увеличение количества В-клеток памяти, которое после нескольких месяцев лечения возвращается к исходным значениям [54, 55]. По данным W. Stohl и соавт. [56], при лечении СКВ с помощью БЛМ отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных, активированных В-клеток и плазмочитов), в то время как

уровень В-клеток памяти (CD20+/CD27+) не менялся (анализ пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-75). Кроме того, наблюдалась нормализация уровня лабораторных биомаркеров, отражающих серологическую активность СКВ, а именно – γ-глобулинов, титров аутоантител (анДНК, антител к Sm, рибосомам и кардиолипину), а также увеличение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [56]. При лечении СКВ БЛМ показал умеренный, но статистически достоверный терапевтический эффект [57, 58]. По данным R.F. van Vollenhoven и соавт. [59], эффективность БЛМ у пациентов с высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (≥10), увеличением концентрации анДНК и гипокомплементемией была значительно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших БЛМ. Кроме того, в этой подгруппе пациентов наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как частота обострений, потребность в ГК и качество жизни. В отличие от СКВ, клиническая эффективность различных препаратов, блокирующих BLyS, при РА не подтвердилась [60, 61], что указывает на существование различных дефектов активации В-клеток в патогенезе этих заболеваний.

Недавно показано, что ингибитор Янус-киназы (JAK) тофацитиниб (ТФЦ), разрешенный для лечения РА, ингибирует активацию В-клеток *in vitro* [62]. Было выявлено, что ТФЦ дозозависимо подавляет продукцию IgG и экспрессию гена *IL6* в культуре В-клеток после их стимуляции В-клеточным рецептором (BCR), sCD40L и ИЛ4. В то же время продукция ИЛ10 регуляторными В-клетками не уменьшалась даже при использовании максимальных доз ТФЦ. Таким образом, ТФЦ не только способствует снижению активации В-лимфоцитов, но и поддерживает функцию В-регуляторных клеток [62]. E. Tanaka и K. Yamaoka [63, 64] сообщают об ингибировании экспрессии ИЛ17 в синовиальной ткани на фоне применения ТФЦ, поэтому можно предположить, что путем сочетанного подавления синтеза ИЛ6 и ИЛ17 ТФЦ может оказывать и не прямое анти-В-клеточное действие, однако для подтверждения этой гипотезы нужны дальнейшие клинические исследования.

Таким образом, ГИБП разных классов подавляют активацию В-лимфоцитов, образование В-клеток памяти, а также продукцию аутоантител и иммуноглобулинов плазматическими клетками, что приводит к снижению активности иммунновоспалительного процесса при РА и СКВ. Характеристика изменений гомеостаза В-клеток, индуцированных ГИБП, представляется актуальной задачей как в плане уточнения патогенетических механизмов иммунновоспалительных заболеваний, так и для разработки новых подходов к прогнозированию эффективного ответа на анти-В-клеточную терапию.

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

- Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(2):205–11. DOI: 10.1093/rheumatology/40.2.205
- Kim HJ, Berek C. B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2(2):126–31. DOI: 10.1186/ar77
- Metlay JP, Pure E, Steinman RM. Control of the immune response at the level of antigen-presenting cells: a comparison of the function of dendritic cells and B lymphocytes. *Adv Immunol*. 1989;47:45–116. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60662-8
- Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol*. 2001;167(8):4710–18. DOI: 10.4049/jimmunol.167.8.4710
- Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;(Прил. 1):3–22 [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(Suppl 1):3–22 (In Russ.)].
- Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201(10):1659–67. DOI: 10.1084/jem.20042321
- Anolik JH, Looney RJ, Lund FE, et al. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets. *Immunol Res*. 2009;(2–3):144–58. DOI: 10.1007/s12026-009-8096-7
- Hostmann A, Jacobi AM, Mei H, et al. Peripheral B cell abnormalities and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(12):1064–9. DOI: 10.1177/0961203308095138
- Lindenau S, Scholze S, Odendahl M, et al. Aberrant activation of B cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;987:246–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06055.x
- Henneken M, Dörner T, Burmester GR, Berek C. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood B cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1001–13. DOI: 10.1186/ar1776
- Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):247. DOI: 10.1186/ar2780
- Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115–23. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011
- Valentine MA, Meier KE, Rossie S, Clark EA. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase C. *J Biol Chem*. 1989;264(19):11282–7.
- Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, et al. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J*. 1988;7(3):711–7.
- Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980;125(4):1678–85.
- Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, et al. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol*. 1985;135(2):973–9.
- Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1566–75. DOI: 10.1002/art.23473
- Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R131. DOI: 10.1186/ar2798
- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2146–54. DOI: 10.1002/art.11181
- Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. ЕЛ Насонова. Москва: ИМА-Пресс; 2012. С. 8–46 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Solov'ev SK, et al. B cells in autoimmune rheumatic diseases. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-Press; 2012. P. 8–46.
- Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3044–56. DOI: 10.1002/art.22810
- Silverman GJ, Boyle DL. Understanding the mechanistic basis in rheumatoid arthritis for clinical response to anti-CD20 therapy: the B-cell roadblock hypothesis. *Immunol Rev*. 2008;223:175–85. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00627.x
- Amu S, Tarkowski A, Dörner T, et al. The human immunomodulatory CD25+ B cell population belongs to the memory B cell pool. *Scand J Immunol*. 2007;66(1):77–86. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01946.x
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572–81. DOI: 10.1056/NEJMoa032534
- 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 (Oxford)*. 2009;48(12):1557–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kep314
- Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):515–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
- Cambridge G, Leandro MG, Teodorescu M. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3612–22. DOI: 10.1002/art.22211
- Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008;17(1):50–5. DOI: 10.1177/0961203307085251
- Yoannou Y, Lambrianides A, Cambridge G, et al. B cell depletion therapy for patients with systemic lupus erythematosus results in a significant drop in anticardiolipin antibody titres. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):425–6. DOI: 10.1136/ard.2007.078402
- Sanz I, Wei C, Lee FE, Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin Immunol*. 2008;20(1):67–82. DOI: 10.1016/j.smim.2007.12.006
- Silverman GJ, Pelzek A. Rheumatoid arthritis clinical benefits from Abatacept, cytokine blockers, and Rituximab are all linked to modulation of memory B cell responses. *J Rheumatol*. 2014;41(5):825–8. DOI: 10.3899/jrheum.140022
- Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(1):8–17. DOI: 10.1111/cei.12114
- Sellam J, Rouanet S, Taoufic Y, et al. Predictive factors of response to rituximab in rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from SMART trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):68 [OP0050].
- Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. *Arthritis Res Ther*. 2009(3);11:R84. DOI: 10.1186/ar2718
- Catalan D, Aravena O, Sabugo F, et al. B cells from rheumatoid arthritis patients show important alterations in the expression of CD86 and FcγRIIb, which are modulated by anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R68. DOI: 10.1186/ar2985

36. Menard L, Samuels J, Ng YS, Meffre E. Inflammation-independent defective early B cell tolerance checkpoints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1237–45. DOI: 10.1002/art.30164
37. Anolik JH, Ravikumar R, Barnard J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effects on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell networks. *J Immunol.* 2008;180(2):688–92. DOI: 10.4049/jimmunol.180.2.688
38. Glaesener S, Qurach TD, Onken N, et al. Distinct effects of Methotrexate and Etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66(9):2590–600. DOI: 10.1002/art.38736
39. Daïen CI, Gailhac S, Mura T, et al. High levels of memory B cells are associated with response to a first tumor necrosis factor inhibitor in patients with rheumatoid arthritis in a longitudinal prospective study. *Arthr Res Ther.* 2014;16(2):R95. DOI: 10.1186/ar4543
40. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):538–42. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.012
41. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(3):232–4. DOI: 10.1136/ard.52.3.232
42. Houssiau FA, Devogelaer JP, van Damme J, et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):784–8. DOI: 10.1002/art.1780310614
43. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88–95. DOI: 10.1002/jbmr.5650110113
44. Roll P, Muhammad K, Schumann M, et al. In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1255–64. DOI: 10.1002/art.30242
45. Mahmood Z, Muhammad Kh, Roll P, et al. IL-6 receptor inhibition by Tocilizumab modulates double negative (CD19+IgD-CD27-) B Cells in RA. [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10 Suppl):S754.
46. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):118–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201310
47. Conaghan PG, Durez P, Alten RE, et al. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1287–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201611
48. Van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leuk Biol.* 2000;67(1):2–17.
49. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):758–67. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.01.001
50. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(4):666–72. DOI: 10.3899/jrheum.130905
51. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1815–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201109
52. Mackay F, Schneider P, Rennett P, Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:231–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152
53. Scholz JL, Cancro MP. Resolve, revise, and relax: the 3 Rs of B cell repertoire adjustment. *Immunology Lett.* 2012;143(1):2–8. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.01.014
54. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168–78. DOI: 10.1002/art.24699
55. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):61–72. DOI: 10.1002/art.23178
56. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2328–37. DOI: 10.1002/art.34400
57. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
58. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
59. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
60. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1793–803. DOI: 10.1002/art.30373
61. Genovese M, Silverman J, Emery P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous administration of tabalumab, an anti-B cell activating factor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis: results from a phase 3 multicenter, randomized, double-blind study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):S733.
62. Wang Sh-P, Iwata Sh, Nakayama Sh, et al. Tofacitinib, a JAK inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2213–5. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205615
63. Tanaka Y, Yamaoka K. JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):415–24. DOI: 10.1007/s10165-012-0799-2
64. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoka K. In vitro and in vivo analysis of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 2):i70–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200595

Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита

Никишина И.П., Каледа М.И.

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

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

Контакты:
Ирина Петровна Никишина;
irpetnik@yandex.ru

Contact:
Irina Nikishina
irpetnik@yandex.ru

Поступила 10.10.14

Системный вариант ювенильного артрита (сЮА) входит в число самых тяжелых соматических заболеваний детского возраста. Актуальность проблемы сЮА определяется трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности, неблагоприятным прогнозом с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. Она сохраняется, несмотря на значительные успехи фармакотерапии, позволившие существенно изменить прогноз сЮА. Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а затем и появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) принципиально изменили лекарственную модель, применяемую для лечения сЮА. В статье рассмотрены аспекты применения при сЮА различных БПВП и ГИБП с позиций доказательной медицины на основе анализа литературных данных.

Ключевые слова: системный вариант ювенильного артрита; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):84–93.

CURRENT PHARMACOTHERAPY FOR SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS Nikishina I.P., Kaleda M.I.

Systemic juvenile arthritis (sJA) is one of the severest childhood somatic diseases. The relevance of the problem associated with sJA is determined by difficulties in early diagnosis, by the rapid development of disability, and by poor prognosis with a high risk for life-threatening conditions. It still persists despite the fact that a notable advance has been made in pharmacotherapy, which could substantially change the prognosis of sJA. The use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and then the advent of biological agents (BAs) have fundamentally changed the drug regimen for the treatment of sJA. The paper considers the aspects of using different DMARDs and BAs in sJA in the context of evidence-based medicine, by analyzing the data available in the literature.

Key words: systemic juvenile arthritis; disease-modifying anti-rheumatic drugs; biological agents.

For reference: Nikishina IP., Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):84–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93>

С именем основоположника научной педиатрии в России С.Ф. Хотовицкого (1794–1885) связана мысль о том, что ребенок — это не взрослый в миниатюре, и детскому организму свойственны анатомические и физиологические особенности, а следовательно — особые детские болезни. Именно к числу особых тяжелых соматических заболеваний детского возраста относится системный вариант ювенильного артрита (сЮА). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) сЮА включен в рубрику M08 как юношеский (ювенильный) артрит с системным началом (M08.2). Существует еще три классификации заболевания: согласно версии Американской коллегии ревматологов (ACR) сЮА рассматривается как системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, Европейская антиревматическая лига (EULAR) считает его субтипом ювенильного хронического артрита, по определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) сЮА — субтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Вместе с тем сЮА занимает особое положение среди всех ювенильных артритов по целому ряду факторов: у 25–50% пациентов прогрессирует деструктивный артрит с ранней инвалидизацией [1, 2]; сЮА характеризуется самым высоким

среди всех ювенильных артритов риском развития жизнеугрожающих состояний. На первом месте среди них стоит синдром активации макрофагов (САМ), частота которого, по данным разных авторов, колеблется от 6,7 до 30% [3, 4]. Общая смертность при сЮА соответствует почти 2/3 всех случаев смерти среди детей с артритом, у 20% больных при непрерывно рецидивирующем течении сЮА к периоду достижения взрослого возраста развивается амилоидоз [5]. По мере накопления новых сведений об особенностях иммунопатогенеза сЮА все более очевидным становится его принципиальное отличие от других ювенильных артритов, позволяющее рассматривать сЮА как аутовоспалительное заболевание [6, 7], требующее принципиально иных подходов к терапии.

До настоящего времени проблема поиска эффективных методов лечения сЮА остается одной из приоритетных задач медицины. Первым безусловным достижением фармакотерапии на этом пути стало смещение акцентов с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), среди которых при сЮА чаще других используются метотрексат (МТ), циклоспорин А (ЦсА), циклофосфан, лефлуномид (ЛЕФ), талидомид.

Лидирующие позиции среди БПВП занимает МТ, который входит в различные алгоритмы лечения сЮА, начиная с первого успешного применения в 1986 г. Н. Truckenbrodt и R. Hafner [8] и до настоящего времени [9–11]. Однако, по результатам ряда исследований, МТ, «золотой стандарт» базисной терапии ювенильных артритов, оказался менее эффективным как для системных, так и для суставных проявлений сЮА [12, 13].

Циклофосфан в настоящее время крайне редко используется педиатрами-ревматологами, так как его положительный эффект при сЮА, выявленный рядом авторов [14, 15], не был подтвержден в более поздних работах [16, 17], и, кроме того, препарат не изучался в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Считавшийся до недавнего времени перспективным для лечения сЮА ЦсА не позволяет индуцировать устойчивую ремиссию у большинства больных [18]. Комбинация МТ и ЦсА при сЮА продемонстрировала достоверно лучший ответ, чем каждый препарат в отдельности, однако указанная комбинация не всегда оказывалась эффективной и хорошо переносимой при тяжелом течении заболевания [19–21]. Основной точкой приложения ЦсА при сЮА в настоящее время считается терапия САМ [22].

Продemonстрировавший в РКИ эффективность при полиартикулярном ЮИА ЛЕФ не нашел широкого применения при сЮА и не имеет зарегистрированных показаний для пациентов младше 18 лет, однако в ряде исследований по применению этого препарата успешно участвовали пациенты с сЮА с текущим полиартритом при отсутствии на момент назначения системных проявлений заболевания. Кроме того, ЛЕФ вошел в рекомендации по лечению сЮА, предложенные АCR [23–26].

Опыт положительного применения талидомида у детей с сЮА в настоящее время также весьма ограничен [27, 28]. Кроме того, данный препарат не зарегистрирован к применению в большинстве стран, в том числе в Российской Федерации.

Попытки аутологичной трансплантации стволовых клеток [29, 30] у пациентов с рефрактерными к стандартной терапии клиническими проявлениями сЮА также не дали однозначных результатов.

Последние два десятилетия ознаменовались существенным прогрессом в изучении патогенеза ревматических заболеваний, что позволило внедрить в клиническую практику препараты принципиально нового механизма действия — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие или моделирующие эффекты биологически активных веществ самого организма (см. таблицу).

С момента своего появления в конце 90-х годов прошлого столетия первыми из ГИБП у этих пациентов стали использоваться ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), одного из ведущих факторов патогенеза ювенильных артритов [53, 54]. Согласно имеющимся литературным источникам, из препаратов этой группы при сЮА применялись ЭТЦ (растворимые рецепторы к ФНО α), ИНФ (химерные моноклональные антитела — МАТ — к ФНО α) и, значительно реже, адалимумаб (АДА, гуманизированные МАТ к ФНО α).

Наибольшее число исследований ингибиторов ФНО α у детей посвящено применению ЭТЦ. Согласно данным литературы, при сЮА ЭТЦ менее эффективен, чем при других вариантах ЮИА [55, 56]. Р. Quartier и соавт. [31] продемонстрировали, что в сравнении с олигоартикулярным или полиартикулярным ЮИА при сЮА на

Международный опыт клинических исследований эффективности и безопасности ГИБП при сЮА

Авторы, год публикации результатов, источник	Препарат	Дизайн исследования	Число больных с ЮА/ЮИА
Quartier P. et al., 2003 [31]	ЭТЦ	Открытое проспективное	22*/61
Lovell D.J. et al., 2008 [32]	«	Открытое проспективное	17*/69
Horneff G. et al., 2004 [33]	«	Открытое наблюдательное (регистр)	66/322
Kimura Y. et al., 2005 [34]	«	Ретроспективное	82
Russo R., Katsicas M., 2009 [35]	ЭТЦ, при неэффективности — переключение на АДА, ИНФ	Открытое ретроспективное	45
Алексеева Е.И. и соавт., 2006 [36], 2008 [37]	ИНФ	Открытое проспективное	21/80
Ruperto N. et al., 2008 [38], 2010 [39]	АБЦ	Рандомизированное контролируемое	37*/190
Алексеева Е.И. и соавт., 2012 [40]	РТМ	Открытое ретроспективное	75
Yokota S. et al., 2008 [41], 2009 [42]	ТЦЗ	Рандомизированное контролируемое с открытой продолженной фазой	56
Woo P. et al., 2005 [43]	«	Открытое проспективное	18
De Benedetti F. et al., 2012 [44], 2014 [45, 46]	«	Рандомизированное контролируемое (TENDER)	112
Алексеева Е.И. и соавт., 2013 [47]	«	Открытое ретроспективное	75
Quartier P. et al., 2011 [48]	Анакинра	Рандомизированное контролируемое (ANAJIS)	24
Nigrovic P.A. et al., 2011 [49]	«	Открытое проспективное	46
Lovell D.J. et al., 2013 [50]	Рилонацепт	Открытое проспективное	24
Ilowite N.T. et al., 2014 [51]	«	Рандомизированное контролируемое с открытой продолженной фазой (RAPPORT)	71
Ruperto N. et al., 2012 [52]	Канакинумаб	Рандомизированное контролируемое	84
Ruperto N. et al., 2012 [52]	«	Рандомизированное контролируемое с открытой начальной фазой и открытой продолженной фазой	177

Примечание. ЭТЦ — этанерцепт, ИНФ — инфликсимаб, АБЦ — абатацепт, РТМ — ритуксимаб, ТЦЗ — тоцилизумаб. * — без текущих системных проявлений.

30% пациентов меньше достигает 30% ответа на терапию ЭТЦ при большем числе неблагоприятных реакций (НР). G. Horneff и соавт. [33] установили низкую эффективность ЭТЦ у пациентов с сЮА (30%, 50% и 70% улучшение по критериям ACR после 3 мес лечения было отмечено у 63; 39 и 24% пациентов соответственно, 21,2% пациентов выбыли из исследования по причине неэффективности). Согласно сообщению Y. Kimura и соавт. [34], наблюдавших 82 пациента с рефрактерным сЮА, только 33% из них продемонстрировали отличный эффект на лечение ЭТЦ, 35% прекратили терапию в основном из-за первичной или вторичной неэффективности. D.J. Lovell и соавт. [32] на основании 8-летнего исследования пришли к выводу, что пациенты с сЮА демонстрируют лишь частичный ответ при долгосрочном использовании ЭТЦ (к концу 8-го года терапию продолжили только 26,3% пациентов).

Публикаций, посвященных применению у пациентов с сЮА ИНФ значительно меньше. В Российской Федерации на базе ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» под руководством профессора Е.И. Алексеевой [36, 37] сопоставлялись результаты применения ИНФ у двух групп пациентов (21 — с сЮА и 59 — с суставным вариантом ЮИА). Эффективность ИНФ при суставном варианте артрита была значительно выше. В группе с системным вариантом у 88% пациентов уже после первых трех инфузий нарастала активность системных проявлений, в связи с неэффективностью лечение прекратили 50% пациентов, у 25% препарат отменен из-за НР.

R. Russo и M. Katsicas [35] опубликовали результаты лечения 45 пациентов с сЮА, которые получали различные ингибиторы ФНО α более 6 мес. Замена одного ингибитора ФНО α на другой в ходе исследования была выполнена у 49% детей. Только 24% пациентов достигли ремиссии в среднем после 26 мес терапии: при использовании ЭТЦ — 8, ИНФ — 2, АДА — 1. Обострения отмечались в 45% случаев в сроки от 2 до 14 мес после начала ремиссии. Таким образом, только 24 % пациентов с сЮА достигли ремиссии на фоне лечения ингибиторами ФНО α , и лишь у 13% она носила устойчивый характер. Аналогичные результаты получены в исследовании P. Tynjälä и соавт. [57]. Через 24 и 48 мес от начала лечения 46 и 76% пациентов с сЮА прекратили терапию ингибиторами ФНО α , в основном по причине вторичной неэффективности.

В качестве альтернативного ГИБП для лечения сЮА в ряде исследований рассматривается АБЦ, который представляет собой гибридный белок, блокирующий взаимодействие CD80 и CD86 с CD28, изменяя ко-стимуляторный сигнал, тем самым препятствуя активации Т-клеток. При назначении АБЦ больным сЮА N. Ruperto и соавт. [38, 39] наблюдали улучшение в 65% случаев, из этих пациентов 30%, 50%, 70%, 90% ответ и ремиссия по критериям ACRpedi отмечались у 88; 88; 63; 13 и 25% больных соответственно, однако авторы не включали детей с активными системными проявлениями за предыдущие 6 мес. Доказательная база этого РКИ позволила обосновать включение АБЦ как допустимой опции в схемы терапии сЮА в рекомендациях ACR 2011 и 2013 гг.

Эмпирический опыт применения РТМ, химерных мАТ к CD20, при сЮА основан на выявленной С. Wouters

и соавт. [58] В-клеточной активности при всех субтипах ЮИА и носит очень ограниченный характер. Описаны отдельные случаи успешного применения РТМ при сЮА [59–61]. Наибольший интерес представляет работа Е.И. Алексеевой и соавт. [40] по изучению применения РТМ у 75 пациентов с сЮА (36 мальчиков и 39 девочек) в возрасте от 2,3 года до 17 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 5,3 [0,6; 7,0] года. РТМ вводился в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель. Следующий курс проводили через 24 нед, если у пациентов были признаки активности заболевания: системные проявления, активный артрит, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Всего проведено от 1 (75 пациентов) до 5 (23 пациента) курсов лечения. Ремиссия достигнута у 25; 48; 65; 80 и 90% пациентов на 24, 48, 72, 96 и 120-й неделях соответственно. Наиболее частыми НР были нейтропении, ЛОР-инфекции, реже встречались кожные инфекции, герпетическая инфекция и пневмония.

На основании исследований последних лет становится очевидным, что важную роль в патогенезе сЮА играют нарушения в системе врожденного иммунитета. Благодаря уникальному профилю цитокинов при сЮА ни блокада ФНО α , ни подавление активации Т- и В-лимфоцитов не могут служить оптимальным терапевтическим подходом для детей с тяжелым течением сЮА. В связи с этим наиболее перспективным стало появление ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ6, показавших значительно большую эффективность в клинических исследованиях.

К настоящему времени установлено, что многие клинические и лабораторные проявления заболевания при сЮА вызваны высоким уровнем ИЛ6 [62–64]. Гиперпродукция ИЛ6 приводит к развитию лихорадки, стимулирует выработку острофазовых белков гепатоцитами, а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина, вызывает тромбоцитоз, способствует возникновению дефицита железа при эритропоэзе и развитию анемии. Повышение концентрации ИЛ6 способствует снижению выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию астенодепрессивных состояний и задержке роста у детей с сЮА. Амилоидоз, тяжелое осложнение этого заболевания, также ассоциируется с активностью этого цитокина. Все это свидетельствует об актуальности ингибирования ИЛ6 для лечения сЮА. Препаратом с таким механизмом действия является ТЦЗ — рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к рецептору ИЛ6, которое селективно связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6. Впервые ТЦЗ был успешно применен у четырех детей с сЮА в 2005 г. S. Yokota и соавт. [65]. В последующем двойном слепом исследовании S. Yokota и соавт. [41, 42, 66] приняли участие 56 японских детей в возрасте от 2 до 19 лет с резистентным к предшествующей терапии сЮА, которые получали ТЦЗ в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 6-недельной открытой фазы, по завершении которой 30%, 50% и 70% улучшение по критериям ACRpedi было достигнуто у 91; 86 и 68% пациентов соответственно. 43 пациента продолжили двойную слепую фазу, где только 17% в группе плацебо (ПЛ) сохраняли 30% ответ и уровень СРБ <15 мг/л по сравнению с 80% в группе, получавшей ТЦЗ ($p < 0,0001$). К 48-й не-

деле открытой продолженной фазы 98; 94 и 90% пациентов соответственно достигли 30%, 50% и 70% улучшения по критериям ACRpedi. Наиболее распространенными НР были легкие инфекции и кратковременное повышение уровней трансаминаз. Серьезные НР включали анафилактические реакции, желудочно-кишечные кровотечения, бронхит и гастроэнтерит. Р. Woo и соавт. [43] исследовали эффективность и безопасность ТЦЗ у 18 детей с активным сЮА в Великобритании и Франции. Пациенты получали ТЦЗ в дозе 2, 4 или 8 мг/кг на инфузию. Ответ на терапию был быстрым, у 11 пациентов отмечалось 30%, у 8 — 50% улучшение по критериям ACR. Не наблюдалось заметных различий в ответе на терапию в зависимости от возраста, эффект сохранялся в сроки до 8 нед после инфузии. К сожалению, при оценке эффективности авторы не учитывали системные проявления заболевания.

Эти работы стали основанием для проведения 5-летнего непрерывного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ТЦЗ у пациентов с сЮА с активными системными проявлениями (TENDER) [44–46]. В первой его части оценивались безопасность и эффективность ТЦЗ, вводившегося в течение 12 нед 112 пациентам с активным сЮА, не ответившим на «стандартную» противоревматическую терапию на протяжении не менее 6 предшествующих месяцев. Значительная часть пациентов имели опыт неэффективного применения ингибиторов ФНО α и ИЛ1. Следует отметить, что только у 58% присутствовала лихорадка и только 36% имели сыпь. Основным показателем эффективности была доля пациентов, достигших по крайней мере 30% ответа по критериям ACRpedi в сочетании с отсутствием лихорадки на 12-й неделе. Дозы препарата определялись по результатам изучения фармакокинетики в предыдущих двух исследованиях (при массе тела <30 кг препарат использовался в дозе 12 мг/кг, >30 кг — 8 мг/кг внутривенно каждые 2 нед). На 12-й неделе 30% ответ по критериям ACRpedi был зафиксирован у 85% участников, получавших ТЦЗ, и у 24 % детей в группе ПЛ. 71 и 37% детей, получавших ТЦЗ, достигли 70% и 90% улучшения по критериям ACR на 12-й неделе по сравнению с соответственно 8 и 5% детей в группе ПЛ. Во второй части исследования, через 52 нед после начала его открытой фазы, 48% пациентов не имели признаков активности артрита, 80% достигли 70% улучшения и 59% — 90% ответа по критериям ACR. Кроме того, средняя доза пероральных ГК снизилась с 0,3 до 0,06 мг/кг; более чем у половины пациентов ГК были отменены. Результаты лечения на 52-й неделе не зависели от предварительного использования МТ и были сходны у пациентов, получавших и не получавших ранее другие ГИБП. После 2 лет наблюдения у 88% из оставшихся 65 пациентов сохранялось 70% и у 46% больных — 90% улучшение по критериям ACRpedi. 55% пациентов не имели активных суставов, и около 1/3 находились в ремиссии. Наиболее частыми НР были инфекции (верхних дыхательных путей, пневмония, гастроэнтерит, ветряная оспа, отиты), головная боль и диарея. Во время двойной слепой фазы частота НР была одинаковой в обеих группах, но на фоне лечения ТЦЗ зафиксированы четыре серьезных НР. Следует отметить, что ТЦЗ блокирует синтез СРБ, поэтому мониторинг СРБ как маркера инфекции (или

активности заболевания) оказался неинформативным. В начале исследования были зарегистрированы инфузионные реакции у 16% пациентов в группе получавших ТЦЗ и у 5% в группе ПЛ (в том числе два случая анафилактической реакции на введение ТЦЗ). У двух пациентов сформировались антитела к ТЦЗ, что послужило основанием для исключения их из исследования. Наблюдались три эпизода САМ, однако только один из них, вероятно, связан с препаратом. Среди других НР, зафиксированных в исследовании, следует отметить нейтропению 3-й степени (n=17) и 4-й степени (n=2), которая не была ассоциирована с присоединением инфекции. У 21 пациента наблюдалось повышение уровней трансаминаз, более чем в 2,5 раза превышавшее норму. О случаях оппортунистических инфекций и туберкулеза не сообщалось. За время наблюдения погибли трое больных, в двух случаях нельзя исключить связь с исследуемым препаратом (напряженный пневмоторакс, стрептококковый сепсис). Положительные результаты, полученные при изучении эффективности и безопасности ТЦЗ у детей с сЮА, послужили основанием для одобрения его использования при сЮА у пациентов старше 2 лет в апреле 2011 г. в США и Западной Европе, а в ноябре 2012 г. — в Российской Федерации. В 2013 г. Е.И. Алексеевой и соавт. [47] были опубликованы результаты открытого ретроспективного исследования ТЦЗ у 75 пациентов с сЮА, рефрактерных к предшествующей терапии. Ремиссия была достигнута у 64% пациентов через 6 мес, у 73% — через 12 мес от начала терапии. НР включали интеркуррентные инфекции, нейтропению и повышение уровней трансаминаз. Было зарегистрировано три случая целлюлита, который описан при исследовании ТЦЗ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. О случаях отмены препарата из-за развития инфекционных НР не сообщается.

Многообещающим, по данным большого числа публикаций, выглядит применение ингибиторов ИЛ1 β , первым из которых стал препарат анакинра. Первоначально в неконтролируемых исследованиях у пациентов с сЮА, рефрактерных к МТ и ингибиторам ФНО α , лечение анакинрой привело к быстрой и стойкой ремиссии в течение нескольких дней [67, 68]. Р. Nigrovic и соавт. [49] сообщают о значительной эффективности данного препарата по результатам многоцентрового клинического исследования у 46 пациентов с сЮА. Монотерапия анакинрой проводилась у 22% из них. В то время как 67% остальных пациентов получали анакинру в сочетании с ГК, 33% получали дополнительно БПВП. Средний период наблюдения составил 14,5 мес. В течение 1 мес терапии лихорадка и сыпь купированы более чем у 95% больных, уровни СРБ и ферритина нормализовались более чем у 80%. Активность артрита сохранялась через 1 мес у 39% пациентов, через 3 мес — у 27% и более чем через 6 мес — у 11%. Примерно у 60% больных достигнут полный ответ без эскалации дозы анакинры. Не выявлено достоверных различий течения заболевания и проводимой терапии в группах с полным и частичным ответом на терапию, но частичный ответ отмечался у пациентов, заболевших в более раннем возрасте (средний возраст дебюта у больных с частичным и полным ответом — 5,2 и 10,2 года соответственно). Среди НР выявлены случаи бактериальной инфекции у двоих и гепатит В у одного больного. Анафилактических реакций не зарегистриро-

вано. P. Quartier и соавт. [48] получили быстрый положительный ответ при проведении двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности анакинры (ANALIS), в котором приняли участие 24 ребенка. Среди 12 детей, получавших анакинру, через 1 мес от начала терапии 30% улучшение по критериям ACRpedi зарегистрировано у 8, и только у одного больного в группе ПЛ, однако ответ не был устойчивым; из 17 пациентов, продолживших терапию через 1 мес от начала исследования, только у 7 сохранился хороший эффект к 12-му месяцу. Авторы обращают внимание на меньшую эффективность терапии анакинрой при большей активности полиартрита и при отсутствии лихорадки на момент начала терапии. Более поздние сообщения также свидетельствуют о неоднозначной эффективности анакинры при сЮА. Кроме того, получивший широкое применение в Западной Европе и в США препарат анакинры не зарегистрирован в настоящее время в Российской Федерации.

На преодоление рефрактерности было направлено создание новых длительно действующих ГИБП, эффективнее блокирующих ИЛ1. Один из этих новых агентов, рилонацепт, представляет собой гибридный белок, состоящий из двух человеческих внеклеточных доменов — ИЛ1-рецептора и Fc-фрагмента человеческого IgG1. D.J. Lovell и соавт. [50] опубликовали результаты терапии рилонацептом у 24 пациентов с сЮА в возрасте от 4 до 20 лет. По адаптированным критериям ACRpedi 30%, 50% и 70% ответ на 3-м месяце от начала лечения рилонацептом был достигнут соответственно у 78,3; 60,9 и 34,8% пациентов. Результаты плацебоконтролируемого двухлетнего исследования рилонацепта RAPPORT, опубликованные в 2014 г., также подтвердили эффективность терапии: у 57% пациентов, получавших препарат, отмечалось более чем 30% улучшение по критериям ACRpedi по сравнению с 27% в группе ПЛ при хорошей переносимости терапии [66].

Еще один ингибитор ИЛ1, канакинумаб, — полностью человеческие антитела к ИЛ1 β . В настоящее время канакинумаб является первым ингибитором ИЛ1 β , который одобрен для лечения сЮА (2013), и единственным средством, вводимым подкожно один раз в месяц. Регистрация препарата основана на успешных результатах двух клинических испытаний III фазы, проведенных среди пациентов с сЮА в возрасте 2–19 лет [52]. В плацебоконтролируемой стадии исследования продемонстрировано, что у 84% пациентов, которым подкожно вводили одну дозу препарата, было достигнуто 30% улучшение по адаптированным критериям ACRpedi на 15-й день, тогда как в группе ПЛ такой эффект был получен только у 10%. В открытой стадии исследования у 92 из 128 пациентов осуществлена попытка снижения дозы пероральных ГК, которая оказалась успешной у 62% больных; 46% смогли полностью прекратить прием ГК. На этой стадии было зафиксировано 64% относительное снижение риска воспаления у пациентов, получавших канакинумаб, по сравнению с группой ПЛ. Следует отметить, что, несмотря на впечатляющие результаты исследования, использование канакинумаба имеет ограниченные перспективы в связи с очень высокой стоимостью препарата на сегодняшний день, хотя он зарегистрирован к применению при сЮА в Российской Федерации в марте 2013 г.

С учетом торпидности к различным терапевтическим комплексам у наиболее тяжелых пациентов с сЮА, по данным отдельных публикаций, использовалась комбинация двух ГИБП с различным механизмом действия. J. Record и соавт. [69] описаны 4 пациента с сЮА, получавшие высокие дозы ГК, базисную терапию МТ и циклоспорином, а также анакинру в дозе от 5,1 до 11 мг/кг в день с недостаточной эффективностью, что послужило основанием для включения в терапевтический комплекс АБЦ в дозе от 10 до 18 мг/кг на инфузию каждые 3–4 нед на протяжении 8–17 мес. На фоне терапии АБЦ удалось снизить дозу анакинры и пероральных ГК без активации системных проявлений заболевания. При этом отмечалась хорошая переносимость лечения.

В настоящее время не существует единого подхода к лечению сЮА, что связано как с гетерогенностью клинической картины и непредсказуемым течением заболевания, так и с различиями в практике педиатров-ревматологов, доступностью тех или иных препаратов на фармацевтическом рынке и, до недавнего времени, отсутствием полноценных клинических исследований и научно обоснованных руководств. В 2012 г. Североамериканским ревматологическим альянсом CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) были опубликованы результаты анализа используемых препаратов на основании опроса педиатров-ревматологов и предложены рекомендации по терапии впервые выявленного сЮА [70]. Согласно полученным данным, спектр используемых препаратов достаточно широк и варьирует в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, НПВП используют 85,7% респондентов при умеренной и 39,7% — при высокой активности заболевания. МТ назначают 37,9–43,3% респондентов. На основании анализа всего спектра используемых препаратов и частоты использования были разработаны 4 схемы терапии, одобренные более чем 78% членом CARRA. Согласно представленным рекомендациям при впервые выявленном сЮА равнозначными являются следующие схемы: 1) применение на начальном этапе заболевания только ГК; 2) сочетание МТ и ГК; 3) первоначальное назначение анакинры; 4) первоначальное назначение ТЦЗ. Все схемы предполагают возможные переключения в пределах очерченного круга препаратов в зависимости от динамики состояния пациента. После регистрации канакинумаба для лечения сЮА в предложенные рекомендации были внесены изменения, согласно которым применение анакинры или канакинумаба рассматривается как равнозначно альтернативный выбор [71].

С целью упорядочения терапевтической тактики при сЮА в 2013 г. опубликовано дополнение к рекомендациям ACR по лечению ювенильного идиопатического артрита, вышедшим в 2011 г. [26]. Согласно рекомендациям 2013 г. выделены три основных фенотипа сЮА: 1) активные системные проявления заболевания и разной степени синовит; 2) отсутствие активных системных проявлений и разной степени синовит; 3) системный артрит с САМ. Для каждого фенотипа разработаны рекомендации по лечению с учетом появления новых препаратов на основе изучения 1226 сценариев. Обобщенная схема терапии, модифицированная авторами на основе предложенных рекомендаций, представлена на рис. 1 и 2. На начальном этапе терапии при активных системных проявлениях рекомендуются анакинры, монотера-

пия ГК (перорально либо внутривенно), НПВП. Для пациентов без активных системных проявлений, но с разной степенью синовита как начальный вариант терапии рекомендуется использование НПВП, внутрисуставных инъекций ГК при ЧАС ≤ 4 , раннее назначение БПВП (МТ или ЛЕФ) при большем числе активных суставов. При сохранении активности заболевания используются ингибиторы ИЛ1 (в том числе рилонцепт и канакинумаб), ТЦЗ, АБЦ, ингибиторы ФНО α , МТ или ЛЕФ. В число основных лекарственных препаратов при САМ включены анакинра, ингибиторы кальциневрина (ЦсА и такролимус) и внутривенное введение ГК; следует отметить, что использование внутривенного иммуноглобулина не было рекомендовано. Авторы отмечают, что разработка рекомендаций для лечения этого фенотипа представляла сложную задачу, учитывая, что на сегодняшний день нет оптимальных диагностических критериев САМ и его этиология, вероятнее всего, весьма гетерогенна. Представляется, что именно этот раздел рекомендаций, скорее всего, может быть изменен и расширен по мере получения новой информации об особенностях и методах лечения данного состояния. Из соображений безопасности применение комбинированной терапии ГИБП не рекомендуется.

В последние годы с учетом расширения спектра используемых ГИБП с различными механизмами действия актуальным является также вопрос эффективности и безопасности переключения с одного биологического препарата в случае первичной, вторичной, парциальной неэффективности либо непереносимости на другой с позиций достижения терапевтического ответа и безопасности [72, 73]. В исследовании TENDER результаты применения ТЦЗ к 52-й неделе оказались сходны у пациентов, получавших и не получавших ранее другие ГИБП. Тем не менее большая доля пациентов, не получавших ранее биологическую терапию, достигли 90% ответа по критериям ACRpedi [46]. Вопросу переключения с одного ГИБП на другой посвящена статья А.А. Баранова и соавт. [74], в которой проводится анализ применения в качестве второго ГИБП у 22 пациентов с сЮА

и активными системными проявлениями ТЦЗ, у 5 – РТМ, у 14 больных с сЮА без системных проявлений и активным артритом ингибиторов ФНО α – АДА и ЭТЦ. Переключение на второй ГИБП пациентов с первичной, вторичной неэффективностью или непереносимостью первого ГИБП позволило достигнуть состояния ремиссии системных проявлений у больных с сЮА вне зависимости от предшествующего опыта биологической терапии и способствовало практически полному восстановлению функции суставов у пациентов с активным артритом. Наряду с высокой терапевтической эффективностью второй ГИБП обладал хорошей переносимостью и не повышал риск развития НР.

На решение вопроса о назначении ГИБП существенный отпечаток накладывает тот факт, что тяжелое течение сЮА нередко связано с развитием такого грозного осложнения, как САМ. На сегодняшний день отсутствует однозначная точка зрения на взаимосвязь между проводимой терапией ГИБП и САМ. С одной стороны, применение ГИБП нередко ассоциируется с развитием САМ, что служит фактором, ограничивающим применение этих препаратов у данной категории пациентов [46, 75–77]. С другой стороны, имеются публикации об отсутствии повышенного риска развития САМ при использовании ГИБП, в частности ТЦЗ [78]. В ряде случаев применение ГИБП в терапевтическом комплексе для лечения САМ оказывается очень эффективным. Так, например, опубликованы наблюдения по успешному использованию анакинры в терапии САМ [79, 80]. Р. Miettunen и соавт. [81] описали 12 пациентов детского возраста с различными ревматическими заболеваниями, в том числе с сЮА, у которых в связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии высокими дозами ГК, внутривенным иммуноглобулином и ЦсА была назначена анакинра, позволившая купировать проявления САМ в сроки от 2 до 19 дней. Имеются отдельные публикации по эффективному применению ТЦЗ при САМ [82].

Основываясь на данных литературы, можно сделать вывод, что сЮА требует более изысканной, завися-

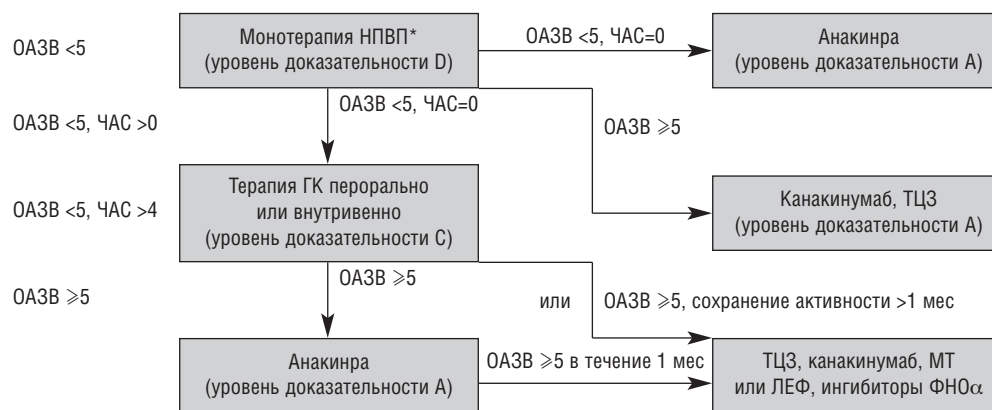


Рис. 1. Схема терапии сЮА с активными системными проявлениями и разной степени выраженности артритом. OA3B – общая оценка активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10; ЧАС – число активных суставов (активный сустав согласно определению ACR – припухший сустав или, в случае отсутствия припухлости, сустав с ограничением объема движений в сочетании с болью при движении и/или пальпации, не связанной с деформацией). * – при сохранении активности – монотерапия НПВП ≤ 1 мес; ** – при сохранении активности – монотерапия ГК ≤ 2 нед; *** – назначение ингибиторов ФНО α при ЧАС < 4

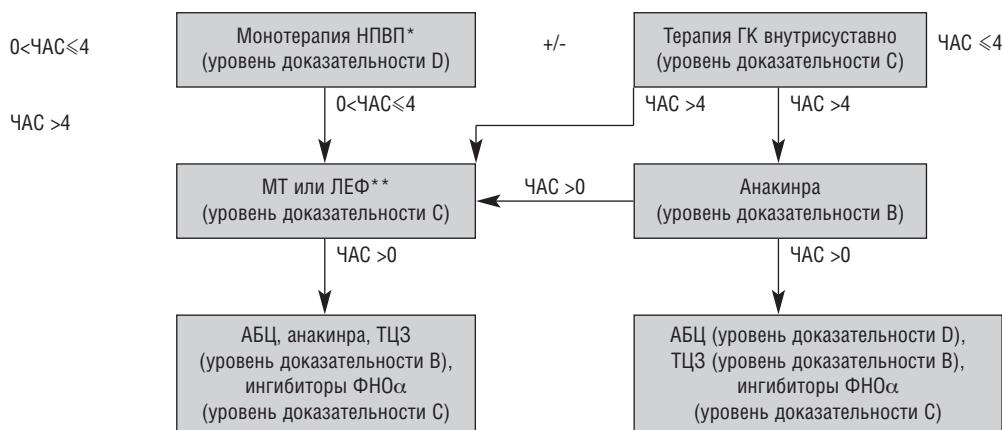


Рис. 2. Схема терапии сЮА без активных системных проявлений, но с активным артритом разной степени выраженности. * – при сохранении активности – монотерапия НПВП ≤ 1 мес; ** – при сохранении активности – монотерапия БПВП+НПВП ≤ 3 мес; *** – назначение канакинумаба только при ЧАС > 4 в случае, когда исчерпаны остальные терапевтические опции

шей от стадии заболевания терапевтической стратегии. К сожалению, в клинических исследованиях зачастую не учитывается, что некоторые пациенты с сЮА имеют моноциклическое течение болезни со спонтанными ремиссиями, и в них не включаются пациенты в дебюте заболевания. Кроме того, на ранних стадиях болезни, когда исключаются злокачественные новообразования и инфекции, пациенты не наблюдаются педиатром-ревматологом. Для клиницистов эта группа часто является наиболее сложной с точки зрения постановки диагноза, лечения и риска развития САМ. Важным аспектом при выборе терапевтической тактики является цитокиновый профиль, меняющийся на различных стадиях болезни и определяющий вероятность ответа на тот или иной препарат [83].

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что сохраняющийся повышенный интерес к проблеме лечения сЮА представляется обоснованным с учетом тяжелого течения заболевания, рефрактерного к различным схемам

терапии. Рассматривая терапию сЮА в исторической перспективе, следует подчеркнуть, что внедрение в практику педиатров-ревматологов новых препаратов не должно приводить к безосновательному отказу от ранее используемых и требует взвешенного и индивидуального подхода к назначению терапии каждому пациенту в зависимости от спектра клинических проявлений заболевания на текущий момент.

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

- Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT, Petty RE, editors. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. P. 218–322.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под ред. А.А. Баранова. Москва: ВЕДИ; 2007. 368 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov [Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms. Guidelines for doctors, teachers, researchers]. Baranov AA, editor. Moscow: VEDI; 2007. 368 p.].
- Sawhney S, Woo P, Murrey KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):421–6. DOI: 10.1136/adc.85.5.421
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491–6.
- Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1350–3. DOI: 10.1093/rheumatology/keh710
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:416–26. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.68
- Truckenbrodt H, Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis Rheum*. 1986;29(6):801–7. DOI: 10.1002/art.1780290616
- Speckmaier M, Findeisen J, Woo P, et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(6):647–50.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al, for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med*. 1992;326(16):1043–9. DOI: 10.1056/NEJM199204163261602
- Никишина ИП, Родионовская СР. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Пособие для врачей. Москва; 2006 [Nikishina IP, Rodionovskaya SR. Metotrexat v terapii yuveni-

- nil'nogo artrita. Posobie dlya vrachei [Methotrexate in the treatment of juvenile arthritis. A guide for physicians]. Moscow; 2006].
12. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(3):297–302.
13. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1849–57. DOI: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F
14. Shaikov AV, Maximov AA, Speransky AI, et al. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis – preliminary results of a longterm study. *J Rheumatol*. 1992;19(4):612–6.
15. Wallace AA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1852–5. DOI: 10.1002/art.1780401019
16. Lehman TJ. Clinical trials for the treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis-juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Reports*. 2000;2(4):313–5. DOI: 10.1007/s11926-000-0068-9
17. Chen CY, Chen LC, Yeh KW, et al. Sequential changes to clinical parameters and adhesion molecules following intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2004;22(2):259–64.
18. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Aug;40(8):907–13.
19. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG); Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):599–605.
20. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Апаева ДВ. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(2 Прил. Ревматические болезни):19–27 [Alekseeva EI, Valieva SI, Apaeva DV. The efficacy and safety of combination immunosuppressive therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with severe juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2006;5(2 Suppl Revmaticheskie bolezni):19–27(In Russ.)].
21. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Апаева ДВ. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):29–34 [Alekseeva EI, Valieva SI, Apaeva DV. The effectiveness of different modes of immunosuppressive therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2007;6(2):29–34(In Russ.)].
22. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr*. 1996 Nov;129(5):750–4. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70160-9
23. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al for the Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005;352:1655–66. DOI: 10.1056/NEJMoa041810
24. Foeldvari I, Wierka A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol*. 2010 Aug 1;37(8):1763–7. DOI: 10.3899/jrheum.090874
25. Alcantara AC, Leite CA, Leite AC, et al. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):338–44. DOI: 10.3899/jrheum.130294
26. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(10):1551–63. DOI: 10.1002/acr.22087.
27. Lehman TJ, Striegel KH, Onel KB. Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 2002 Jan;140(1):125–7. DOI: 10.1067/mpd.2002.120835
28. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr*. 2004;145(6):856–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.08.020
29. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2410–21. DOI: 10.1002/art.22656
30. Wulffraat NM, van Rooijen EM, Tewarie R, et al. Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity*. 2008 Dec;41(8):632–8. DOI: 10.1080/08916930802200224
31. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1093–101. DOI: 10.1002/art.10885
32. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1496–504. DOI: 10.1002/art.23427
33. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al; Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1638–44. DOI:10.1136/ard.2003.014886
34. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):935–42.
35. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol*. 2009;36:1078–82. DOI: 10.3899/jrheum.090952
36. Алексеева ЕИ, Алексеева АМ, Бзарова ТМ и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(2):20–9 [Alekseeva EI, Alekseeva AM, Bzarova TM, et al. The effectiveness of treatment with infliximab resistant forms of juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2006;5(2):20–9 (In Russ.)].
37. Алексеева ЕИ, Алексеева АМ, Валиева СИ и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(2):42–54 [Alekseeva EI, Alekseeva AM, Valieva SI, et al. Effect of infliximab on clinical and laboratory indicators of activity in different types of juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2008;7(2):42–54 (In Russ.)].
38. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in chil-

- dren with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):383–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14.
39. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1792–802. DOI: 10.1002/art.27431
 40. Alekseeva E, Valieva S, Denisova R, et al. Efficacy and safety of rituximab for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):428. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2795
 41. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
 42. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):715.
 43. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1281–8. DOI: 10.1186/ar1826
 44. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1112802
 45. De Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, et al. A6: tapering and withdrawal of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in inactive disease: results from an alternative dosing regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S8–9. DOI: 10.1002/art.38417
 46. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, et al. A14: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S23–S24. DOI: 10.1002/art.38422
 47. Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology*. 2013;2013:548312. DOI: 10.1155/2013/548312
 48. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):747–54. DOI: 10.1136/ard.2010.134254
 49. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):545–55. DOI: 10.1002/art.30128
 50. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2486–96. DOI: 10.1002/art.38042
 51. Ilowite NT, Prather K, Lohknygina Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;2570–9. DOI: 10.1002/art.38699
 52. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1205099
 53. Müller K, Herner EB, Stagg A, et al. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Brit J Rheumatol*. 1998;37(5):562–9. DOI: 10.1093/rheumatology/37.5.562
 54. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. *Paediatr Drugs*. 2004;6(3):137–46. DOI: 10.2165/00148581-200406030-00001
 55. Schmelting H, Mathony K, John V, et al. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:410–2. DOI: 10.1136/ard.60.4.410
 56. Ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Brinkman DM, et al. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(2):228–9. DOI: 10.1093/rheumatology/41.2.228
 57. Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of antitumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):552–7. DOI: 10.1136/ard.2007.087130
 58. Wouters CH, Ceuppens JL, Stevens EA. Different circulating lymphocyte profiles in patients with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Mar–Apr;20(2):239–48.
 59. Kasher-Meron M, Uziel Y, Amital H. Successful treatment with B-cell depleting therapy for refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a case report. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):445–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken492
 60. Narvaez J, Diaz-Torne C, Juanola X, et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):607–8. DOI: 10.1136/ard.2008.092106
 61. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to tn timer antagonists. *J Clin Rheumatol*. 2009 Oct;15(7):363–5. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181ba3c6f
 62. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1158–63. DOI: 10.1002/art.1780340912
 63. Cazzola M, Ponchio L, De Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*. 1996;87(11):4824–30.
 64. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol*. 1998;25(2):203–7.
 65. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:818–25. DOI: 10.1002/art
 66. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2005;28(3):231–8. DOI: 10.1385/CRIAI.28.3.231
 67. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(10):2071–5.
 68. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:302–8. DOI: 10.1136/ard.2007.076034
 69. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic

- juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):180–1. DOI: 10.3899/jrheum.100726
70. Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1001–10. DOI: 10.1002/acr.21625
 71. Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, et al, and members of the Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Specific Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Adding canakinumab to the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014 Sep;66(9):1430–1. DOI: 10.1002/acr.22343
 72. Russo R, Katsicas M. Tocilizumab in JIA patients who have inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9 Suppl 1:186.
 73. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):721–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201060. Epub 2012 Jun 23.
 74. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(1):33–51 [Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva CI, et al. Therapy genetically engineered biological agents: efficacy and safety switch. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;13(1):33–51 (In Russ.)].
 75. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):401–3.
 76. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, et al. Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA): A report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2005;3(2):79–85.
 77. Kessler E, Vora S, Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012 Aug 29;10(1):30. DOI: 10.1186/1546-0096-10-30
 78. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2014 Mar;66 Suppl 11:S83–4. DOI: 10.1002/art.38472
 79. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Nov;4(11):615–20. DOI: 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
 80. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):879–80. DOI: 10.3899/jrheum.091046
 81. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):417–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
 82. Митенко ЕВ, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Слепцова ТВ. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013;(4):154–8 [Mitenko EV, Alekseeva EI, Denisova RV, Sleptsova TV. Clinical case of the use of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;(4):154–8 (In Russ.)].
 83. Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab — the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Ther*. 2012 Feb 1;2:1. DOI: 10.1007/s13554-012-0001-6

Ответы на вопросы
к лекции А.В. Волкова
«Легочная артериальная
гипертензия при системных
заболеваниях соединительной
ткани» (с. 77)

- 1 – А, Б
- 2 – А
- 3 – А, В
- 4 – Б
- 5 – А
- 6 – Г
- 7 – А
- 8 – Г

50-летний юбилей отделения ревмоортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: итоги и перспективы

Павлов В.П.

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 Петрович Павлов;
pavlov_niir@mail.ru

Contact:

Vadim Pavlov;
pavlov_niir@mail.ru

Поступила 16.10.14

В статье приведены основные этапы создания (1964) и развития ревмоортопедии, обсуждается ее состояние на сегодняшний день. В 2014 г. отмечался 50-летний юбилей этой дисциплины, которая является составной частью современной ревматологии. В связи со столь знаменательной датой подведены некоторые итоги научно-практической деятельности ревмоортопедов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, рассматриваются перспективы дальнейших научных разработок, возможного развития малоинвазивной хирургии — артроскопической технологии лечения крупных и мелких суставов, вопросы восстановительного лечения широкого спектра ревматических заболеваний с использованием высокотехнологических методов.

Ключевые слова: ревмоортопедия; ревматология; ревматические заболевания; артроскопическая технология. **Для ссылки:** Павлов В.П. 50-летний юбилей отделения ревмоортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: итоги и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):94–98.

THE 50th ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY, V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY: RESULTS AND PROSPECTS Pavlov V.P.

The paper describes basic steps in the establishment (1964) and development of orthopedic rheumatology and discusses its present-day status. The 50th anniversary of this discipline that is a component of modern rheumatology was celebrated in 2014. In connection with such a remarkable date the author sums up some results of the scientific and practical activities of the orthopedic rheumatologists of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and considers the prospects for further research developments, the possible evolution of minimally invasive surgery (arthroscopic technology for the treatment of large and small joints), and the issues of rehabilitation in a wide range of rheumatic diseases, by applying high technology.

Key words: orthopedic rheumatology; rheumatology; rheumatic diseases; arthroscopic technology.

For reference: Pavlov VP. The 50th anniversary of the Department of Orthopedic Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology: Results and prospects. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):94–98.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-94-98>

Ревмоортопедия является составной частью современной ревматологии. Идея выделения и развития этого нового направления в России принадлежала академику А.И. Нестерову, который в середине прошлого столетия при организации Института ревматизма запланировал создание соответствующей структурной единицы института.

Трудности первоначального этапа заключались в полном отсутствии какого-либо опыта использования ортопедических принципов при хирургическом лечении ревматологических больных даже в крупнейших ортопедических научных и лечебных центрах Москвы и страны в целом. Кроме того, отсутствовали элементарные условия для хирургической работы в самом здании Института ревматизма, расположенном по адресу ул. Петровка, д. 25. Приглашаемые А.И. Нестеровым специалисты травматологи отказывались сотрудничать по этой же причине, а в Минздраве РСФСР идею создания ревмоортопедии считали неосуществимой.

Тем не менее А.И. Нестеров, по договоренности с горздравотделом Москвы, направил одного из сотрудников Института ревматизма (автора этой статьи) в московскую городскую больницу №13 с целью хирургической работы с ревматологическими больными.

В конце 1962 г. в операционной этой больницы у больного ревматоидным артритом (РА) была произведена хирургическая операция на лучезапястном суставе — артродезирование, которая закончилась провалом: артродез оказался несостоятельным. По мере освоения некоторых оперативных вмешательств, например синовэктомии коленного сустава, возникали сложности послеоперационной реабилитации из-за отсутствия специалиста по лечебной физкультуре (ЛФК), у некоторых пациентов развивались рецидивы артрита оперированного сустава.

А.И. Нестеров несколько раз приезжал в ГКБ №13 на обходы оперированных ревматологических больных, одобрял результаты оперативного лечения у некоторых пациентов и советовал больше читать зарубежную литературу по проблемам ревмоортопедии и послеоперационной реабилитации.

Первоначальный этап освоения некоторых оперативных вмешательств у больных РА заканчивался. В 1963 г. на Ученом совете Института ревматизма состоялся доклад о первых результатах синовэктомии коленного сустава при РА и была доказана целесообразность хирургического лечения ревматологических больных с суставной патологией.

В 1964 г. на базе ГКБ №13 был организован артрологический сектор с 20-кочным хи-

рургическим и 40-кочным ревматологическим отделениями. В состав хирургического отделения вошли также два ассистента хирурга, инструктор ЛФК, анестезиолог.

Наряду с освоением типовых ревмоортопедических операций при ревматических заболеваниях (РЗ) с использованием зарубежного опыта (командировки в Финляндию) была развернута научная работа. Целями этих исследований являлись:

а) разработка показаний и противопоказаний к оперативному лечению стойкого артрита коленного сустава у больных РА на разных стадиях воспалительного процесса и с учетом активности этого заболевания;

б) создание системы реабилитационных мероприятий в ближайшем послеоперационном периоде;

в) выявление осложнений во время самой операции, а также в послеоперационном периоде, их лечение и профилактика.

В теоретическом плане предполагалось выявить клинико-морфологические признаки рецидивирования артрита оперированного сустава. Важнейшим вопросом являлась разработка критериев оценки отдаленных результатов хирургического лечения.

В течение последующих 3–4 лет были подготовлены две кандидатские диссертации (Н.У. Сергеева и М.Г. Трофимова), посвященные разработке восстановительных мероприятий в ближайшем послеоперационном периоде, проведены теоретические исследования взаимосвязи результатов оперативного лечения с морфологическими изменениями регенерированной синовиальной оболочки при благоприятных исходах и рецидивах артрита оперированного сустава у больных РА [1].

Разработан собственный вариант хирургического лечения осложненных форм артрита коленного сустава при РА с фиксированными сгибательными контрактурами — задняя капсулотомия. Эта операция была внедрена в клиническую практику, она используется и в настоящее время.

В итоге за 6 лет (1963–1968) был собран и обработан клинический материал и оформлена докторская диссертация (В.П. Павлов), которая в 1968 г. была апробирована в Институте ревматизма и в 1970 г. защищена на Ученом совете АМН СССР.

При изучении 7-летних отдаленных результатов 150 синовэктомий коленного сустава в этой диссертационной работе была показана высокая эффективность данной операции в 75–80% случаев. Особый интерес представляет группа из 15 пациентов с ранним артритом коленного сустава (0–I класс артрита по Ларсену). У трех из них хороший эффект синовэктомии сохранялся на протяжении до 40 лет после операции. Остальным 135 больным были произведены расширенные синовкапсулэктомии коленного сустава или дебридмент. У этих пациентов хорошие результаты операции сохранялись до 12 лет при наличии II класса артрита и до 3–4 лет — при III–IV классах артрита коленного сустава. Сохранность достигнутых удовлетворительных результатов у этой группы пациентов не превышала 3–4 лет.

Недостатком раннего хирургического лечения является рецидивирование артрита оперированного сустава. По данным разных авторов, рецидивы возникали у 6–25% оперированных пациентов, а по результатам мультицентрового исследования американских ревмоортопедов — у каждого второго пациента через 2 года после синовэктомии [2–5]. По этой причине в 70-х годах прошлого столетия данная операция в США практически не производи-

лась (сведения, полученные при личных контактах с ревмоортопедами).

Причины рецидивирования артрита после операции, по-видимому, не однозначны и скорее носят многофакторный характер, о чем свидетельствуют исследования финского ревмохирурга Vainio. По собственным наблюдениям, факторами, влияющими на рецидивирование артрита после синовэктомии, могут быть: а) давность артрита коленного сустава; б) класс гонартрита; в) характер течения РА; г) морфологические особенности синовиита оперированного сустава; д) неадекватность антиревматической медикаментозной терапии РА в послеоперационном периоде у оперированного больного [6].

Первый и второй факторы общеизвестны и не требуют комментариев. Высокая степень активности РА, а также непрерывно-рецидивирующее течение заболевания — взаимосвязанные явления, указывающие на выраженную напряженность иммунопатологических реакций и генерализацию РА в дооперационном периоде в результате неадекватной антиревматической медикаментозной терапии. Эти факторы увеличивали вероятность рецидива артрита оперированного сустава [7].

Показательны в этом отношении клинико-рентгено-морфологические сопоставления до и после синовэктомии коленного сустава. Предикторами рецидивирования оказались наличие васкулитов микроциркуляторного русла, инфильтрация мононуклеарами, а также деструкция кроющего слоя с макрофагальными элементами в синовиальной оболочке, удаленной при операции (данные Э.Ш. Абасова).

Мы убедились в том, что, используя уточненные показания и противопоказания к отбору больных для синовэктомии коленного сустава, с учетом приведенных выше собственных данных, а также результатов, полученных нашими сотрудниками, можно снизить частоту рецидивов артрита оперированного сустава при РА.

По нашей инициативе в 1981 г. проведено мультицентровое исследование 10-летних отдаленных результатов ранней синовэктомии коленного сустава при РА европейскими (Н. Brattstrom, R. Czurda, N. Gschwend, F.W. Hagen, I. Kinell, M. Kohler, V.P. Pavlov, H. Thabe) и японским (М. Mori) ревмоортопедами. Были выявлены практически одинаковые результаты: через 10 лет после синовэктомии коленного сустава хорошие результаты отмечены у 60% пациентов [2].

Таким образом, синовэктомия оставалась методом выбора при ранней стадии артрита коленного сустава у больных РА.

Всплеск интереса к этой операции возник после внедрения в хирургическую практику артроскопической технологии, которая обладала явным преимуществом перед открытым методом синовэктомии коленного сустава [3–5].

За период с 2001 по 2012 г. в травматолого-ортопедическом отделении Института выполнены 120 артроскопических синовэктомий [6]. У этих больных сохранялся стойкий синовит, несмотря на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), что являлось прямым показанием к данной операции.

Отдаленные результаты у этих пациентов исследованы в среднем через 4 года после хирургического лечения. Для оценки результатов операции использован индекс KSS (Knee Society Score), динамика функционального статуса оценивалась по HAQ, качества жизни — по EQ-5D, боли — по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), активности РА —

по индексу DAS28. В среднем через 4 года после артроскопической синовэктомии индекс KSS повысился с $39,0 \pm 18,5$ до $74,1 \pm 28,9$ балла ($p < 0,01$). Боли уменьшились в среднем с $50,2 \pm 26,9$ до $21,7 \pm 21,98$ мм по ВАШ. Улучшение функционального статуса сопровождалось уменьшением индекса HAQ с $1,33 \pm 0,88$ до $0,75 \pm 0,72$ балла ($p < 0,01$). Отмечалось также повышение качества жизни по индексу EQ-5D, который увеличился с $0,39 \pm 0,28$ до $0,64 \pm 0,38$ балла. У 3,3% больных лечение оказалось неэффективным, в связи с чем у них произведены повторные артроскопические синовэктомии [6].

В соответствии с диссертацией М.М. Липиной, частота рецидивов синовита за 9 лет наблюдений составила 20%. Факторами риска рецидивов автор считает отсутствие терапии БПВП в послеоперационном периоде, что, по ее данным, повышает вероятность рецидивов до 80% через 2 года после артроскопической синовэктомии. Другими факторами рецидивов синовита являются, по мнению автора, высокая активность РА, большая длительность стойкого синовита, 3–4-я степени хондромалиции оперированного сустава, наличие ангиоматоза и фибриноидного некроза в удаленной синовиальной оболочке [7].

Проблема рецидивирования артрита оперированного сустава при РА является актуальной и по сей день. Необходимы дальнейшие исследования по профилактике, лечению и снижению частоты рецидивов после синовэктомии коленного сустава, производимой с использованием артроскопической технологии.

В перспективе артроскопическая синовэктомия может использоваться на ранней стадии артрита коленного сустава при РА (0–I класс по Ларсену). Она обладает явными преимуществами перед открытой синовэктомией, такими как меньший риск послеоперационных осложнений, более легкая послеоперационная реабилитация, уменьшение срока пребывания в стационаре. Артрит коленного сустава II класса по Ларсену также может являться показанием к этой операции, но риск рецидива артрита оперированного сустава возрастает. Достигнутые удовлетворительные результаты хирургического лечения у ряда пациентов могут сохраняться до 12 лет (по собственным данным). Последующее прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса у пациентов с рецидивами артрита оперированного сустава может являться показанием к эндопротезированию коленного сустава.

Расширенная синовкапсулэктомия – дебридмент – у пациентов с III и IV классом артрита коленного сустава в настоящее время применяется редко, так как сохранность удовлетворительных результатов после этой операции не превышает 3–5 лет.

Артроскопическая синовэктомия используется и для раннего хирургического лечения артрита локтевого сустава у больных РА. Так, по результатам исследований А.А. Роскидайло, через 3 мес после ее проведения на локтевом суставе у 8 пациентов с РА отмечено улучшение его функции с положительной динамикой индекса Mayo–Oxford [8].

Также эта операция с успехом используется для хирургического лечения других сочленений, например кистевого [9, 10], пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов [11], что позволяет говорить о целесообразности более широкого применения артроскопической синовэктомии при артритах мелких суставов у пациентов с РА.

Развитие необратимых изменений суставов при РА и других РЗ обусловило необходимость освоения артро-

пластических, реконструктивных операций, а также эндопротезирования. Так, были освоены и усовершенствованы артродез кистевого сустава (С.Ш. Ожог), полуэндопротезирование коленного сустава с использованием имплантатов типа МакИнтоша и Сбарборо (Б.А. Асин). Данный вид полуэндопротезирования считался предтечей эндопротезирования современными имплантатами. Тем не менее нам удавались коррекции варусных и вальгусных установок коленного сустава у больных РА с продолжительными хорошими функциональными результатами.

Нами было освоено эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием эндопротеза К.М. Сиваша, однако эта методика не получила широкого применения из-за тяжелых осложнений в условиях обычного больничного стационара, в том числе и в ГКБ №13.

В хирургическом корпусе этой больницы в 70-х годах прошлого столетия нам был предоставлен целый этаж с ортопедическим отделением на 60 коек, что позволило расширить хирургическую деятельность и заниматься проблемами ревмоортопедического лечения пациентов с ревматоидной кистью, ревматоидной стопой, с артритами коленного и локтевого суставов. Наряду с оперативной ортопедической деятельностью у больных РЗ велись исследования по консервативной ревмоортопедии.

И.Н. Ручкиным была разработана оригинальная методика послеоперационной реабилитации с применением рефлексотерапии у пациентов с РА после оперативных вмешательств на коленных суставах. Автор использовал микроиглотерапию, чрескожную электростимуляцию и электроакупунктуру, что позволило у 90% больных уменьшить сроки пребывания в стационаре на 23,7% по сравнению с контрольной группой и использовать эту методику как альтернативный способ борьбы с послеоперационными болями вместо промедола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Автор в 1986 г. защитил на эту тему кандидатскую диссертацию.

А.Е. Вершинин разработал двухэтапный лечебно-восстановительный комплекс (ЛВК) «стационар–диспансер», включавший локальную терапию ГК, индивидуальную разработку суставов плечевого пояса в реабилитационных установках УГУЛ, РУП по «пассивно-активному» принципу, а также применение индивидуальных фиксаторов, специальной ЛФК в сочетании с адекватной антиревматической медикаментозной терапией.

Использование ЛФК повышало эффективность стационарного этапа лечения в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Сохранность достигнутых результатов этапа «стационар» была достигнута на диспансерном этапе, что в 3 раза повышало эффективность лечения по сравнению с контрольной группой. А.Е. Вершинин эти разработки положил в основу кандидатской диссертации, которую защитил в 1990 г.

Исследования проблем консервативного лечения плечелопаточного периартрита (ПЛП) у больных остеоартрозом проводились Г.Ф. Назаренко. Автору удалось объективизировать болевой синдром при ПЛП с помощью измерения кожной температуры в симметричных точках плечевых суставов, а также по изменениям тактильной чувствительности к электростимуляции. Система изометрических упражнений в комплексе ЛФК была модернизирована, что позволяло пациентам проводить самостоятельные занятия. Он использовал также трехэтапную систему медицинской

реабилитации — «поликлиника—стационар—курорт», что улучшило функциональный статус пациентов на 60–90%. На основе этих исследований была оформлена кандидатская диссертация, защита которой состоялась в 1992 г.

Г.Н. Череш освоил артроскопическую диагностику и впервые в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой внедрил прицельную биопсию синовиальной оболочки коленного сустава. Он описал морфологические изменения синовиальной оболочки при РА в виде пролиферации синовиальных ворсин, инвазивного роста краевого сосудистого паннуса с образованием эрозий краевого суставного хряща. У больных псориатическим артритом (ПсА) при артроскопии были обнаружены очаги разволокнения поверхностного слоя суставного хряща и отсутствие краевого паннуса. Артроскопическая картина синовиальной оболочки у больных анкилозирующим спондилитом, по данным его исследований, характеризовалась пролиферацией мелких синовиальных ворсин. Результаты диагностической артроскопии при некоторых РЗ послужили основой кандидатской диссертации, которую автор защитил в 1987 г.

В общей сложности в тесном контакте с ревматологами артросектора под руководством профессора М.Г. Астапенко было выполнено свыше 3000 оперативных вмешательств у больных РЗ с хорошими и удовлетворительными ближайшими и отдаленными результатами у 85% из них. Ежегодно нам удавалось восстанавливать функцию передвижения у 5–6 тяжелых, так называемых «постельных», ревматологических больных.

Опубликовано свыше 250 печатных трудов, из них две монографии, получено 17 авторских свидетельств, защищены две докторские диссертации (В.П. Павлов и Э.Ш. Абасов), 12 кандидатских диссертаций (М.Г. Трофимова, Н.У. Сергеева, Б.А. Асин, Э.Ш. Абасов, Н.В. Загородний, И.Н. Ручкин, Н.Г. Байкулова, Г.Н. Череш, А.Е. Вершинин, Л.П. Котляр, Г.Ф. Назаренко, Н.И. Горячев).

В 1986 г. по приказу директора института академика В.А. Насоновой пять сотрудников ортопедического отделения артросектора на базе ГКБ №13 (В.П. Павлов, Б.А. Асин, А.Е. Вершинин, И.Н. Ручкин и Л.Н. Вавина) были переведены в новое здание института ревматологии (Каширское шоссе, д. 34А) для организации хирургического отделения. Остальные сотрудники ортопедического отделения ГКБ №13 работают вплоть до настоящего времени, обслуживая ревматологических и ортопедических больных Москвы.

Организационный период в новом здании института продолжался около полутора лет. Мы набрали новый состав врачебного, сестринского и младшего персонала, обучили их принципам ревмоортопедии. В связи с отсутствием финансирования восстановили и модернизировали списанное оборудование для организации операционного блока, гипсовой и перевязочной комнат.

Первая ревмоортопедическая операция была произведена в новом здании института в середине 1987 г., т.е. ровно через 1,5 года после организации лаборатории ревмоортопедии и реабилитации и ортопедического отделения на 9-м этаже. В течение последующих 3 лет удалось восстановить уровень хирургической активности, который соответствовал ортопедическому отделению в ГКБ №13. Однако в 90-х годах началась «перестройка», в результате которой большая часть сотрудников хирургического отделения уволилась в поисках работы с более высокой зарплатой. В хирургическом отделении с названием «травматолого-ортопедическое» продолжали работать 4 сотрудника — руко-

водитель, врач, трудотерапевт в роли операционной сестры, а также несколько сестер. Хирургическая деятельность снизилась до нижнего предела, в связи с чем поступили предложения о закрытии отделения и размещении на 9-м этаже лабораторий. Однако с помощью директора института академика В.А. Насоновой удалось решить кадровые вопросы, к нам возвратились ранее уволившиеся сотрудники, пришли врачи из ГКБ №13, онкоцентра, ЦИТО, выпускники медицинской академии им. И.М. Сеченова, а за последнее время — из института им. Н.В. Склифосовского. Всего в отделении в настоящее время работают 14 хирургов, три аспиранта и три ординатора.

Благодаря неоценимой помощи директора института академика Е.Л. Насонова был реконструирован оперблок с учетом требований к современным высокоасептическим операционным. В настоящее время можно одновременно выполнять три операции в трех операционных. В течение одного операционного дня производится 6–8 оперативных вмешательств.

В ортопедо-травматологическом (ревмоортопедическом) отделении производятся современные хирургические операции: эндопротезирование тазобедренного, коленного, локтевого, плечевого, голеностопного, пястно-фалангового суставов, а также артропластические, реконструктивные операции, ревизионная хирургия, сухожильная пластика, артродезы. К примеру, за 2013 г. выполнено 569 операций.

Основным достижением научных исследований была разработка трехуровневой системы восстановительного лечения (СВЛ) с использованием высокотехнологических операций у больных РЗ, в которой приняло участие 11 сотрудников отделения травматологии и ортопедии и лаборатории ревмоортопедии и реабилитации.

Первый уровень СВЛ — раннее ортопедо-хирургическое лечение с использованием: а) консервативных методов, профилактики, лечения артрита и его последствий — ортезирования, локальной терапии ГК, физиотерапии; б) оперативных методов — артроскопической и, реже, открытой синовэктомии, теносиновэктомии. Наибольшая эффективность первого уровня СВЛ может быть достигнута при совместной работе ревмоортопеда и ревматолога непосредственно после установления достоверного диагноза. Применение адекватной антиревматической медикаментозной терапии, в том числе и с использованием генно-инженерных биологических препаратов, установление показаний к применению раннего хирургического лечения могут предотвратить развитие прогрессирующего артрита, образование стойких суставных деформаций и развитие порочных установок ключевых суставов — тазобедренных, коленных, суставов стоп.

Второй этап СВЛ включает многочисленные хирургические методики для восстановительного лечения продвинутых стадий хронических заболеваний суставов. Пациентам с полиартикулярной формой РЗ составляется индивидуальная программа последовательности оперативного лечения с определением ведущего сустава (суставов), являющегося основной причиной функциональной недостаточности.

Важно определить первоочередную потребность в оперативном лечении. По нашему опыту, она наиболее высока у больных РЗ с поражением стоп, коленных и тазобедренных суставов. При выборе хирургической методики учитывается ее эффективность на основании собственного опыта и данных литературы.

Схема второго уровня СВЛ включает наиболее эффективные, в том числе высокотехнологические, хирургические методики, например эндопротезирования с использованием принципа сбалансированности, особенно у пациентов с полиартикулярной формой РЗ.

Третий уровень СВЛ разработан для пациентов с тяжелыми анкилозами (костным и фиброзным) «ключевых» суставов — коленных и тазобедренных, особенно у так называемых «постельных» пациентов с полной потерей способности к передвижению. Главной задачей третьего уровня СВЛ является восстановление вертикализации пациентов и возвращение им возможности передвигаться самостоятельно.

Следует отметить, что СВЛ, основанная на анализе около 1700 пациентов с РЗ и произведенных им 2000 оперативных вмешательств, позволила достигнуть 60–90% положительных результатов, по данным 5-летнего наблюдения.

За 22 года (1992–2014) было защищено 6 кандидатских диссертаций (С.Ш. Ожог, С.А. Макаров, А.О. Арсеньев, М.М. Липина, А.А. Роскидайло, Я.Б. Хренников). В 2011 г. опубликована монография «Ревмартропедия» (В.П. Павлов, В.А. Насонова), а в 2013 г. вышло ее переработанное и дополненное издание. Опубликовано свыше 250 печатных трудов. Все сотрудники приняли участие в работе съездов и конференций ревматологов, школы им. В.А. Насоновой «Непрерывное последипломное профессиональное образование врачей по специальности „Ревматология“».

В.А. Насонова большое внимание уделяла развитию консервативной ортопедии, в частности проблеме ортезирования. В научный план лаборатории ревмартропедии и реабилитации была включена разработка ортеза для коленного сустава. Такой ортез был сконструирован и запатентован, В.А. Насонова и другие участники разработки получили патенты. Это изобретение было внедрено в промышленное производство. В.А. Насонова лично ездила на

фабрику ортопедической обуви под Псковом и контролировала производственные детали. Было выпущено и продано 10 тыс. изделий, но в дальнейшем выпуск ортезов был прекращен из-за отсутствия спроса на них в связи с насыщением рынка импортной продукцией.

Нами был подготовлен опытный ортезист А.О. Арсеньев, который защитил кандидатскую диссертацию на тему ортезирования. При институте В.А. Насонова и А.О. Арсеньев организовали ортезную мастерскую, где изготавливались индивидуальные ортезы для кистей, стоп, позвоночника, шейные стабилизаторы послеоперационным больным, а также пациентам из других отделений.

За изобретение шейного стабилизатора В.А. Насонова и другие сотрудники института получили патенты. С научными докладами об ортезировании больных РЗ В.А. Насонова и сотрудники ревмартропедической лаборатории выступали на международных конференциях в Пештянах и Риме.

В заключение подчеркнем, что благодаря академикам А.И. Нестерову, В.А. Насоновой и Е.Л. Насонову в России возникла ревмартропедия — составная часть современной ревматологии. В этом году отмечается 50-летний юбилей (1964–2014) этой новой дисциплины, что дало нам повод подвести некоторые итоги научно-практической деятельности и наметить перспективы дальнейшей работы.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимова МГ. Регенерация синовиальной оболочки после синовэктомии коленного сустава у больных инфекционным неспецифическим полиартритом и связь этого процесса с клиническими результатами хирургического лечения. Вопросы ревматизма. 1970;(1):55–60 [Trofimova MG. Regeneration synovium after synovectomy of the knee in patients with infectious nonspecific polyarthritis and communication process with the clinical results of surgical treatment. *Voprosy revmatizma*. 1970;(1):55–60 (In Russ.)].
2. Brattstrom H, Czurda R, Gschwend N, et al. Long-term results of knee synovectomy in early cases of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1985;4:19–22. DOI: 10.1007/BF02032312
3. Rao SK, Rao S, Naik AM. A descriptive clinical evaluation of arthroscopic synovectomy in rheumatoid knees: prospective study. *Ceylon Med J*. 2006;51(1):7–9.
4. Kuzmanova SL. Arthroscopic treatment of rheumatoid synovitis. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2003;45(3):48–54.
5. Maslon A, Witonski D, Pieszynski I, et al. Early clinical results of open and arthroscopic synovectomy in knee inflammation. *Orthop Traumatol Rehabil*. 2007;9(5):520–6.
6. Липина ММ, Макаров МА, Амирджанова ВН и др. Отдаленные результаты артроскопической переднебоковой синовэктомии коленного сустава у больных ревматоидным артритом. В кн.: VII Всероссийская конференция ревматологов России: Сборник материалов конференции. Владимир; 2012. С. 31 [Lipina MM, Makarov MA, Amirdzhanova VN, et al. Long-term results of arthroscopic synovectomy anterolateral knee joint in patients with rheumatoid arthritis. In: *VII Vserossiiskaya konferentsiya revmatologov Rossii: Sbornik materialov konferentsii*. [VII All-Russian Conference of Rheumatology Russia: Proceedings of the Conference]. Vladimir; 2012. P. 31].
7. Липина М.М. Лечение стойкого синовита коленного сустава при ревматоидном артрите с использованием артроскопической технологии: эффективность и прогноз. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2013 [Lipina M.M. Lechenie stoikogo sinovita kolennogo sustava pri revmatoidnom artrite s ispol'zovaniem artroskopicheskoi tekhnologii: effektivnost' i prognoz. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. [Treatment of persistent synovitis of the knee in rheumatoid arthritis using arthroscopic technology: efficacy and prognosis: Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2013].
8. Роскидайло АА. Функциональный статус и качество жизни у больных ревматоидным артритом после хирургического лечения локтевого сустава. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2013 [Roskidailo AA. Funktsional'nyi status i kachestvo zhizni u bol'nykh revmatoidnym artritom posle khirurgicheskogo lecheniya loktevego sustava. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. [Functional status and quality of life in patients with rheumatoid arthritis after surgery of the elbow: Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2013].
9. Adolfsson L. Arthroscopic synovectomy of the wrist. *Hand Clin*. 2011 Aug;27(3):395–9. DOI: 10.1016/j.hcl.2011.06.001. Epub 2011 Jul 13.
10. Lee H, Lee KH, Koh KH, Park MJ. Long term results of arthroscopic wrist synovectomy in rheumatoid arthritis. *J Hand Surg Am*. 2014 Jul;39(7):1295–300. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.04.022. Epub 2014 May 23.
11. Seciyya I, Kobayashi M, Okamoto H, et al. Arthroscopic synovectomy of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints. *Tech Hand Up Extrem Surg*. 2008 Dec;12(4):221–5. DOI: 10.1097/BTH.0b013e31818ee8d4

К 70-летию академика РАН Вадима Ивановича Мазурова



В феврале 2015 г. исполняется 70 лет проректору по клинической работе, заведующему кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН доктору медицинских наук профессору Вадиму Ивановичу Мазурову.

После окончания в 1969 г. Военно-медицинской академии В.И. Мазуров проходил службу на Краснознаменном Северном флоте. С 1970 по 1995 г. он прошел путь от адъюнкта до начальника кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии, защитил кандидатскую и докторскую диссертации, стал профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации.

После назначения в 1986 г. на должность начальника кафедры факультетской терапии В.И. Мазуров положил в основу дальнейшего развития кафедры расширение научно-исследовательской работы в области онкогематологии, нефрологии и эндокринологии. Особое место в научной и клинической деятельности кафедрального коллектива заняла ревматология, вместе с клинической иммунологией органично связавшая основные направления деятельности кафедры факультетской терапии, а в дальнейшем — кафедры гематологии и клинической иммунологии. Он организовал специализированные отделения онкогематологии с палатами интенсивной гематологической помощи и трансплантации костного мозга, ревматологии и нефрологии. Под его руководством в академии впервые в Вооруженных силах стали проводиться аутологичные трансплантации костного мозга больным гемобластозами и обоснованы подходы к трансплантации стволовых гемопоэтических клеток пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани. Он стал широко внедрять в клиническую

практику ревматологического отделения экстракорпоральные методы детоксикации (плазма- и цитаферез), доказал необходимость интенсификации терапии ревматоидного артрита и системной красной волчанки с проведением повторных курсов пульс-терапии двумя цитостатическими препаратами и метилпреднизолоном. Итогом многолетней научно-исследовательской работы профессора В.И. Мазурова явилось присвоение ему в 1994 г. звания заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Под руководством В.И. Мазурова впервые на кафедре терапевтического профиля была создана собственная лаборатория морфологической диагностики. Наличие мощной клинической базы позволило коллективу кафедры перевести учебный процесс на принципиально новый уровень. Так, курсанты факультетов подготовки врачей и слушатели факультета усовершенствования врачей получили возможность более глубокого изучения терапии и отдельных ее разделов с использованием морфологических препаратов биоптатов костного мозга, печени, почек и кожно-мышечного лоскута. Вадим Иванович блестяще читал лекционные курсы по внутренним болезням как для курсантов, так и для слушателей академии.

В 1995 г. В.И. Мазуров уволился из Вооруженных сил и перешел на работу в Санкт-Петербургскую медицинскую академию последиplomного образования, где был избран на должность заведующего кафедрой терапии №1 им. Э.Э. Эйхвальда (ныне кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда), которой руководит до настоящего времени. В 1997 г. он был назначен проректором по научной работе, в 2000 г. — проректором по клинической работе академии, в том же году избран членом-корреспондентом РАН.

В.И. Мазуров является широко известным в нашей стране и за рубежом ученым-клиницистом, внесшим огромный вклад в развитие отечественной ревматологии. Основные научные направления работы В.И. Мазурова посвящены изучению иммунопатологических процессов, развивающихся при ревматических заболеваниях, а также разработке методов их диагностики, лечения и профилактики. Им сформулирована оригинальная концепция о закономерностях нарушения цитокиновой регуляции при ревматических заболеваниях, уточнены патогенетические механизмы иммунного воспаления, обусловленные дисрегуляцией провоспалительных цитокинов, доказана диагностическая значимость ряда аутоантител, хемокинов и их рецепторов на ранних стадиях ревматоидного артрита, установлены клинко-иммунологические взаимосвязи и особенности поражения различных органов и систем при системных некротизирующих васкулитах, изучены механизмы действия биологической терапии на цитокиновую регуляцию при аутоиммунных заболеваниях.

Профессором В.И. Мазуровым были проведены исследования, посвященные особенностям течения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, миокардитов при системных аутоиммунных заболеваниях, исследованы морфофункциональные нарушения при поражении почек, легких, печени, желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных, разработаны подходы к трансплантации костного мозга при системных аутоиммунных заболеваниях, изучены иммунологические аспекты коронарного атеросклероза, особенности инфекционного эндокардита у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных лиц.

Большой вклад В.И. Мазуров внес в лечение обменно-дистрофических заболеваний суставов: оптимизацию экстракорпоральных методов детоксикации при подагрической нефропатии, лечения остеоартроза с использованием внутрисуставного введения хондропротекторов и высокомолекулярных соединений гиалуроновой кислоты.

В последние годы Вадим Иванович активно занимается внедрением в ревматологию нанотехнологий. Под его руководством проводится исследование по изучению возможности использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении обменно-дистрофических заболеваний суставов.

В 2004 г. В.И. Мазуровым был создан ревматологический центр на базе Северо-Западного медицинского центра (ныне филиал Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова), в 2006 г. в СПбМАПО он организовал городской центр антицитокиновой терапии, а в 2012 г. при его непосредственном участии в СЗГМУ им. И.И. Мечникова был открыт центр по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.

С 1995 по 2009 г. В.И. Мазуров возглавлял ревматологическую службу Санкт-Петербурга, с 2009 г. по настоящее время он — главный терапевт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и главный ревматолог Ле-

нинградской области, вице-президент Ассоциации ревматологов России, член президиума Российского общества терапевтов и член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина. В 2000 г. В.И. Мазуров был инициатором проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Западного федерального округа, в течение многих лет он является председателем и сопредседателем оргкомитетов целого ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов.

Профессор В.И. Мазуров в 2011 г. был избран академиком РАМН, а в 2013 г. — удостоен звания академика РАН.

Академик РАН В.И. Мазуров — создатель крупной научной школы, подготовивший 14 докторов и 45 кандидатов медицинских наук, автор около 600 научных работ, в том числе 7 монографий, учебника, 6 руководств, 17 книг, соавтор одного открытия и 14 патентов на изобретения. Наиболее крупными научными трудами являются: «Клиническая ревматология: руководство для практических врачей» (2001, 2005), «Эритремия и вторичные эритроцитозы» (2001), «Поражение легких при диффузных болезнях соединительной ткани» (2002), «Острая ревматическая лихорадка» (2005), «Лечение и профилактика болезней суставов» (2006), «Гематология: руководство для врачей» (2008), «Болезни суставов» (2008), «Подагра» (2009), «Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей» (2011), «Реактивные артриты, ассоциированные с хламидией» (2012). С 1996 г. он является членом диссертационных советов СЗГМУ им. И.И. Мечникова и Военно-медицинской академии.

Профессор В.И. Мазуров — главный редактор журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова», член редакционных советов журналов: «Медицинский академический журнал», «Научно-практическая ревматология», «Клиническая иммунология», «Скорая медицинская помощь» и др. С 2006 по 2013 г. им проводилась активная работа в президиуме Северо-Западного отделения РАМН в должности заместителя председателя, а затем главного ученого секретаря.

За выдающиеся достижения в развитии медицинской науки в 2014 г. Правительством Санкт-Петербурга ему была вручена премия им. И.П. Павлова, а Ученым советом ВМедА было присвоено звание «Почетный доктор Российской Военно-Медицинской академии». Он награжден орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, золотой медалью им. С.П. Боткина и медалью В.А. Шервинского.

Вадим Иванович Мазуров — человек широкой души и огромного обаяния, имеющий непререкаемый авторитет среди медицинской общественности Санкт-Петербурга и России. Свое 70-летие он встречает полным сил и энергии, в активной творческой деятельности.

Редакция журнала «Научно-практическая ревматология», коллектив НИИР им. В.А. Насоновой, Ассоциация ревматологов России сердечно поздравляют Вадима Ивановича Мазурова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых научных достижений и творческих успехов!

XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.)

Середавкина Н.В., Денисов Л.Н., Коротаева Т.В., Кондратьева Л.В., Подряднова М.В.

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

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

Контакты:
Наталья Валерьевна
Середавкина;
n_seredavkina@mail.ru

Contact:
Natalia Seredavkina;
n_seredavkina@mail.ru

Поступила 02.12.14

В статье представлен краткий обзор материалов XV Средиземноморского конгресса по ревматологии, состоявшегося в августе 2014 г. в Стамбуле, Турция. Данный Конгресс объединяет ученых и врачей стран Средиземноморья и концентрирует интерес ревматологов и специалистов смежных специальностей на географических и этнографических особенностях структуры патологии населения, вызванной поражением опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического генеза, своеобразии течения ревматических болезней и ответа на лечение. Целью Конгресса является не только представление информации по самым современным достижениям в ревматологии, но и создание условий для академического обмена знаниями на международном уровне и стимулирования новых исследований.

Ключевые слова: XV Средиземноморский конгресс по ревматологии.

Для ссылки: Середавкина НВ, Денисов ЛН, Коротаева ТВ и др. XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):101–106.

15th MEDITERRANEAN RHEUMATOLOGY CONGRESS (ISTANBUL, TURKEY, 28–31 AUGUST 2014)
Seredavkina N.V., Denisov L.N., Korotaeva T.V., Kondratyeva L.V., Podryadnova M.V.

The paper presents a brief review of the proceedings of the 15th Mediterranean Rheumatology Congress that was held in Istanbul, Turkey, in August 2014. This congress unites the scientists and physicians of Mediterranean countries and focuses the attention of rheumatologists and allied health professionals on the geographical and ethnical features of the pattern of human diseases caused by the inflammatory and metabolic involvement of the locomotor apparatus, as well as the peculiarity of the course of rheumatic diseases and treatment response. The goal of the congress is not only to present information on the latest advances in rheumatology, but also to create conditions for the academic exchange of knowledge at an international level and for the promotion of new investigations.

Keywords: 15th Mediterranean Rheumatology Congress.

For reference: Seredavkina NV, Denisov LN, Korotaeva TV, et al. 15th Mediterranean Rheumatology Congress (Istanbul, Turkey, 28–31 August 2014). Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):101–106.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-101-106>

В августе 2014 г. в Стамбуле (Турция) состоялся XV Средиземноморский конгресс по ревматологии. Он объединяет ученых и врачей стран Средиземноморья и концентрирует интерес ревматологов и специалистов смежных специальностей на географических и этнографических особенностях структуры патологии населения, вызванной поражением опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического генеза, своеобразии течения ревматических болезней и ответа на лечение. Целью Конгресса является не только представление информации по самым современным достижениям в ревматологии, но и создание условий для академического обмена знаниями на международном уровне и стимулирования новых исследований.

Программа Конгресса была чрезвычайно разнообразна. На заседаниях были представлены три типа докладов: 1-й тип, под заголовком «Встреча с профессором», включал лекции в рамках программы непрерывного образования врачей, отражающие современное состояние соответствующей проблемы, 2-й тип — презентация результатов оригинальных исследований (по итогам конкурса абстракт) и 3-й тип — постерные доклады.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — редкое наследственное заболевание, проявляющееся рецидивирующими сепсисом, артритом, лихорадкой и развитием

амилоидоза, — встречается преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря. Ряд вопросов, рассмотренных на Конгрессе, были посвящены диагностике и лечению ССЛ.

Одним из клинических проявлений ССЛ является затяжная фебрильная миалгия (ЗФМ), распознавание которой в ряде случаев вызывает определенные трудности. I. Simsek (Анкара, Турция) и соавт. [1] проанализировали результаты клиничко-лабораторно-инструментального обследования 20 больных ЗФМ на фоне ССЛ и сопоставили их с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженных мышц. Длительность болезни составляла в среднем $17 \pm 2,6$ года. У 80% больных была выявлена гомозиготная мутация в гене *M694V* (ген ССЛ — *Mediterranean FeVer* — ген *MEFV*). Мышечные ферменты и данные электромиографии (ЭМГ) у всех пациентов были в пределах нормы. По результатам биопсии мышц (у 8 больных) признаков миозита не отмечалось. МРТ показала как очаговое, так и диффузное поражение мышц, что отражалось интенсивностью сигнала и накоплением контрастного вещества. Также наблюдались миофасциальное воспаление и подкожный отек тканей. Авторы пришли к заключению, что при соответствующей клинической картине и при отсутствии типичных проявлений

миозита по данным ЭМГ, биохимического и гистологического анализов проведение МРТ может способствовать верификации диагноза ЗФМ, в частности в странах Средиземноморья, где ССЛ распространена.

«Золотым стандартом» для купирования атак ССЛ и профилактики амилоидоза является колхицин. У 5–10% больных ССЛ колхицин неэффективен или приводит к развитию неблагоприятных реакций (НР). О. Kucuksahin (Анкара, Турция) и соавт. [2] доложили об эффективном применении антител к рецепторам интерлейкина 1 (ИЛ1) – аИЛ1r – у 19 пациентов с ССЛ, у 12 из которых наблюдалась неэффективность и у 7 имелись НР колхицина: у одного – астеноспермия, у трех – токсический гепатит, у двух – диарея, и у одного больного на фоне колхицина отмечалось ухудшение течения артрита. Семнадцать пациентов получали анакинру 100 мг/сут и двое – канакинумаб 150 мг/мес в течение 2,5–19 мес. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение частоты обострений, в 50% случаев атаки не рецидивировали. У одного больного отмечалось дальнейшее прогрессирование артрита, в связи с чем аИЛ1r заменен на ингибитор ИЛ6.

Интересны результаты испанского мультицентрового исследования PREDIMED [PRimary prEvention of cardiovascular DIsease with MEditerranean Diets – первичная профилактика кардиоваскулярной болезни с помощью средиземноморской диеты (СрД)], представленные проф. R. Estruch (Барселона, Испания) [3]. В исследование вошли 7447 пациентов из 7 медицинских центров Испании, у которых отсутствовали клинические проявления атеросклероза, но у всех был высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Срок наблюдения составил 4,8 года. В табл. 1 представлена характеристика обследованных пациентов.

Результаты исследования показали, что назначение СрД с повышенным содержанием орехов и оливкового масла холодного отжима достоверно снижает частоту развития кардиоваскулярных нарушений (инсульт, инфаркт, внезапная коронарная смерть) более чем на 30% по сравнению с традиционной гипохолестеринемической диетой. Данное исследование подтверждает преимущества СрД для первичной профилактики ССО с высоким уровнем научной доказательности. СрД с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот уменьшает уровень оксидативного стресса и маркеров воспаления в клетках и плазме и улучшает показатели, отражающие нестабильность атеросклеротической бляшки: ИЛ18, матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9), тканевый ингибитор ММП9, ИЛ10 – и профиль стабильности бляшки.

C. Salvarani (Реджо-нель-Эмилия, Италия) [4] доложил об успешном применении позитронно-эмиссионной

томографии (ПЭТ) при системных васкулитах. Основным методом диагностики артериита Такаясу (АТ) и гигантоклеточного артериита (ГКА) является ангиография. Однако этот инвазивный метод не позволяет диагностировать болезнь на ранней стадии развития и приводит к высокой лучевой нагрузке [5]. Предпосылками для введения ПЭТ в диагностику васкулитов стали следующие факты:

1) по данным УЗИ симптом нимба (свечение) выявлялся по крайней мере в одной артерии у 29–54% пациентов [6, 7];

2) компьютерная томография (КТ) демонстрировала утолщение стенок аорты (предполагаемый аортит) у 45–65% больных ГКА при постановке диагноза [8];

3) ПЭТ демонстрировала повышенный захват контрастного препарата (фтордезоксиглюкозы – ФДГ) в крупных артериях (особенно в подключичных): у 83% больных ГКА при верификации диагноза [9] контрастный препарат аккумулировался в метаболически активных воспалительных клетках на протяжении всей стенки пораженного сосуда.

Во время процедуры 18F-ФДГ-ПЭТ или 18F-ФДГ-ПЭТ-КТ захват ФДГ крупными сосудами может быть градуирован по качественной визуальной шкале на 4 стадии:

0 – отсутствие захвата ФДГ,

1 – захват ФДГ меньше, чем в печени,

2 – захват ФДГ сопоставим с захватом в печени,

3 – захват ФДГ больше, чем в печени.

Наиболее точно отражают васкулит 2–3-я степени захвата, тогда как 1-я степень (реже 2-я) наиболее часто описана при атеросклерозе сосудов [10].

С целью верификации степени активности васкулита при помощи ПЭТ С. Salvarani и соавт. [4] выполнили 215 процедур ПЭТ у 78 больных АТ. Результаты показали, что степень захвата ФДГ достоверно коррелировала с такими показателями воспаления, как СОЭ и уровень С-реактивного белка, что позволило считать ПЭТ высокоэффективным методом диагностики и оценки степени активности системных васкулитов. Однако практическая ценность ПЭТ при долгосрочном наблюдении за такими пациентами остается неясной. Как интерпретировать сохраняющийся персистирующий захват ФДГ низкой степени в стенках сосудов у больных, уже получивших лечение и находящихся в ремиссии? Как остаточные явления воспаления в артериальной стенке в рамках прогрессирующего сосудистого повреждения или как прогрессирующее ремоделирование? Кроме того, ПЭТ имеет свои ограничения: отсутствие информации о структуре сосудистой стенки и характеристике тока крови; отсутствие универсального метода количественной оценки захвата ФДГ; некоторые артерии (например, почечные) нельзя визуализировать из-

Таблица 1 Характеристика пациентов в исследовании PREDIMED [3]

Параметры	Группы пациентов		
	СрД + оливковое масло (n=2543)	СрД + орехи (n=2454)	контроль (n=2450)
Возраст, годы, Ме±δ	67±6	67±6	67±7
Женщины, %	59	67	60
Сахарный диабет, %	50	47	49
Курение в настоящее время, %	14	15	14
Дислипидемия, %	72	73	72
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме±δ	30±4	30±4	30±4
Объем талии, см, Ме±δ	100±10	100±11	100±11

Таблица 2 Частота коморбидных заболеваний у больных АС [13]

Патология	Число больных, n (%)
Увеит	14 (16,47)
Воспалительные заболевания кишечника	3 (3,53)
Язвенная болезнь желудка	18 (21,18)
Артериальная гипертензия	16 (18,82)
Ишемическая болезнь сердца	10 (11,76)
Сахарный диабет	11 (12,94)
Хроническая обструктивная болезнь легких	15 (17,65)
Остеопороз	11 (12,94)
Депрессия	20 (23,53)
Злокачественные новообразования	1 (1,18)

за их маленького диаметра ($<0,7\text{--}1\text{ мм}$); высокая стоимость и ограниченная доступность метода. Таким образом, ^{18}F -ФДГ-ПЭТ-КТ является оптимальным методом диагностики васкулитов, поражающих крупные сосуды, особенно на ранней престенотической стадии. Если стеноз уже развился, диагноз может быть верифицирован при помощи КТ- или МРТ-ангиографии, в то время как ПЭТ применима для оценки степени активности болезни. ^{18}F -ФДГ-ПЭТ-КТ является перспективным методом для долгосрочного наблюдения и оценки активности васкулитов, однако необходимы дальнейшие исследования.

Еще одной проблемой, освещенной на Конгрессе, была коморбидность при ревматических заболеваниях. Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с повышенной частотой развития кардиоваскулярной болезни [11]. Р. Ostojic (Белград, Сербия) и соавт. [12] исследовали влияние активности болезни, ожирения и депрессии на липидный статус, нарушения углеводного обмена и риск развития ССО у 36 больных РА. Результаты показали, что у пациентов с метаболическим синдромом (МС) 10-летний риск ССО был на 10% выше, чем у больных без МС ($p=0,0001$). Высокая активность РА ассоциировалась с инсулинорезистентностью и низким уровнем в крови холестерина липопротеидов высокой плотности. С другой стороны, депрессия и ожирение ассоциировались с высоким уровнем общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности. Для того чтобы снизить кардиоваскулярный риск у больных РА, авторы рекомендуют воздействовать не только на активность артрита, но также на ожирение и на депрессию.

По данным Y. Garip (Анкара, Турция) и соавт. [13], свыше 40% больных анкилозирующим спондилитом (АС)

имеют сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречаются депрессия, язвенная болезнь желудка и артериальная гипертензия (табл. 2).

У больных с сопутствующими заболеваниями отмечались более высокие значения BASDAI и оценки боли по визуальной аналоговой шкале, а также более выраженные функциональные нарушения (по BASMI, BASFI), более низкое качество жизни и ее социальная и эмоциональная составляющие.

В ряде сообщений обсуждались различные аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии. Появление ГИБП в арсенале ревматологов привело к значительным успехам в терапии РА. В соответствии с современными рекомендациями по лечению РА, при непереносимости и неэффективности традиционных базисных противовоспалительных препаратов в качестве препаратов выбора обычно используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) [14]. При непереносимости/неэффективности первого иФНО α возможна его замена на другой иФНО α или переключение на ГИБП с другим механизмом действия. Однако точный алгоритм действий до настоящего времени не определен. До 30% пациентов не отвечают или отвечают лишь частично на иФНО α . У части больных эффективность лечения со временем снижается и/или возникают НР [15]. Данные по эффективности циклической стратегии замены одного иФНО α на другой по результатам рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и национальных регистров противоречивы [16–18]. РПКИ с участием пациентов с неудовлетворительным ответом на иФНО α продемонстрировали эффективность нескольких биологических агентов по сравнению с плацебо, однако РПКИ, в которых сравнивались результаты последовательного использования различных иФНО α (замена) и переключения иФНО α на другой ГИБП, до настоящего времени не проводились [19, 20]. Существуют данные об эффективности голимумаба (ГЛМ), ритуксимаба (РТМ), абатацепта (АБЦ) и тоцилизумаба (ТЦЗ) в качестве препаратов второй линии при неэффективности иФНО α , однако сравнительная оценка их эффективности проводилась лишь косвенно [17, 19–22]. Предварительное заключение о преимуществе переключения на РТМ по сравнению с заменой на альтернативный иФНО α было сделано по результатам одного исследования и анализа двух национальных регистров [23–25]. Последнее наблюдательное исследование, в котором сравнивалась эффективность различных типов антицитокиновых препаратов, показало отсутствие преимуществ между назначением другого иФНО α и ТЦЗ в качестве второй линии терапии [26]. E.G. Favalli и соавт. [27] продемонстрировали, что независимо от причины отмены иФНО α наилучшим вариантом дальнейшей терапии является назначение моноклональных антител с другим механизмом действия.

S. Parisi (Парма, Италия) и соавт. [28] обследовали 325 больных РА, у которых первый (или второй) иФНО α был отменен и назначен другой препарат. Схема назначения препаратов больным представлена на рисунке.

Первый иФНО α был отменен у 68 из 325 пациентов, 36 из них назначен другой иФНО α , 18 – АБЦ, 5 – РТМ и 6 – ТЦЗ. Эффективность и переносимость лечения в группах были сопоставимы. Второй иФНО α был отменен у 34 больных, 14 из них назначен третий иФНО α , 10 – АБЦ, 4 – РТМ и 6 – ТЦЗ. Эффективность и переноси-

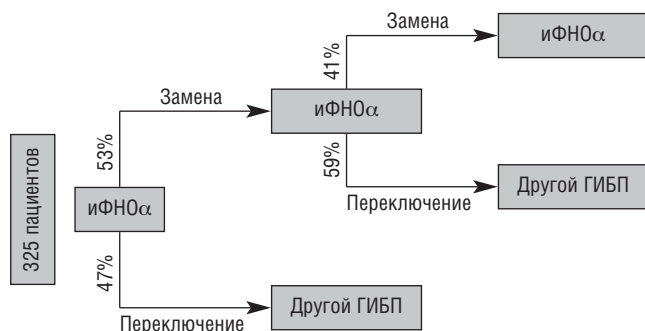


Схема терапии у пациентов с РА [28]

мость лечения в данном случае были достоверно выше в группе переключения препарата. Результаты показали, что частота сохранения пациента на препарате (ЧСПП) для ЭТЦ была достоверно больше в группе замены (на второй линии — 84%, на третьей — 80%), в то время как в группе переключения хорошо зарекомендовали себя АБЦ (на второй линии — 83%, на третьей — 80%) и РТМ (на второй линии — 100%, на третьей — 75%). Авторы пришли к выводу, что в клинической практике при отсутствии ответа на иФНОα оптимальным решением будет замена иФНОα на ГИБП с другим механизмом действия, и подчеркивают необходимость поиска специфических биомаркеров, отвечающих за выбор оптимального ГИБП для конкретного типа пациентов.

P. Sidiropoulos и I. Flouri (Ираклион, Греция) представили предварительные результаты по Греческому регистру биологической терапии [29]. Регистр был основан в 2004 г. как независимая организация под эгидой Греческого общества ревматологов. В нем приняли участие два университета и 8 госпиталей из 5 городов Греции (Афины, Фессалоники, Ираклион, Иоаннина и Кавала). Основной целью регистра является оценка профиля эффективности и безопасности различных ГИБП, независимо от диагноза и показаний для их назначений. На март 2014 г. было зарегистрировано 2306 пациентов, из них 1337 — с РА, 474 — с АС, 305 — с псориатическим артритом (ПсА), 49 — с недиффе-

ренцированной спондилоартропатией и 141 — с другими заболеваниями (такими как ювенильный хронический артрит, болезнь Стилла взрослых, болезнь Бехчета и т. д.). В целом различные ГИБП назначались в 3536 случаях: 1323 больных получали ИНФ, 711 — АДА, 689 — ЭТЦ, 255 — АБЦ, 227 — РТМ, 174 — ТЦЗ, 72 — анакинру, 70 — ГЛМ и 15 — цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Общее время наблюдения составило 12 802 года, среднее время наблюдения — 3,62 пациенто-года. НР были зарегистрированы в 5202 случаях, 35 из них окончились летальным исходом, 696 были жизнеугрожающими, 2230 — средней степени тяжести и 2241 — легкими. У 450 пациентов развитие НР потребовало отмены лечения. Было показано, что назначение иФНОα в течение 1 года терапии приводило к достоверному снижению активности РА у 72–78% пациентов — хороший и удовлетворительный ответ согласно критериям EULAR (European league against rheumatism — Европейская антиревматическая лига). Эффективность различных иФНОα была сопоставима. Однако в реальной практике лишь 10% больных достигли ремиссии согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). ЧСПП для иФНОα достоверно снижалась после 3-го года применения и через 5 лет была ниже 50%, причем ИНФ достоверно чаще отменялся из-за развития НР (ЧСПП — 31%), чем АДА и ЭТЦ (ЧСПП — 43 и 49% соответственно; $p=0,01$). Риск серьезных инфекционных осложнений был ниже на

Таблица 3 Разработка биосимиляров [24]*

Оригинальный препарат	Фазы испытаний			
	доклиническая	ранняя	фаза 3	одобрено для применения в странах Евросоюза
ИНФ	1. BioXpress** 2. Harvest Moon	1. GS071 (Aprogen)	1. BOW 015 (Epirus)	1. Inflectra (Celltrion/Hospira)
ТЦЗ	1. Harvest Moon			
ГЛМ	1. Harvest Moon			
ЦЗП	1. Harvest Moon			
АДА	1. Harvest Moon 2. Biocon/ Mylan 3. BioXpress 4. Amgen/Watson	1. BI-695501 (BI)		
АБЦ	1. Harvest Moon 2. BioXpress			
ЭТЦ	1. Harvest Moon 2. Biocon/ Mylan 3. BioXpress 4. PRX-106 (Protalix) 5. Coherus/Daiichi Sankyo 6. Avent (Avesthagen)	1. LBEC0101 (LG Life Sciences)	TuNEX	
РТМ для лечения РА	1. BioXpress 2. MabionCD20 (Mabion)	1. SAIT 101 (Samsung/Quintiles) 2. PF-05280586 (Pfizer) 3. MK-8808 (Merck) 4. GP 2013 (Sandoz) 5. TL011 (Teva) 6. CT-P10 (Celltrion)		
РТМ для лечения неходжкинской лимфомы	1. MabionCD20 (Mabion)	1. CT-P10 (Celltrion) 2. GP 2013 (Sandoz)		
РТМ для неизвестных показаний	1. Coherus/Daiichi Sankyo 2. Amgen/Watson 3. AP052 (Aprogen) 4. Avetux (Avesthagen) 5. Harvest Moon 6. Richter/ Stada			

Примечание. * — фазы клинических испытаний препаратов представлены на момент проведения Конгресса (август 2014 г.), ** — если указано одно название — это название фармацевтической компании, если два названия — указано название препарата, в скобках — название фирмы.



Президент XV Средиземноморского конгресса по ревматологии профессор Н. Аккос (в центре) и российские коллеги д.м.н. Т.В. Коротаева и профессор Л.Н. Денисов



Российская делегация. Слева направо: Т.В. Коротаева, Л.Н. Денисов, М.В. Подряднова, Л.В. Кондратьева, Н.В. Середавкина



Секция «Визуализационные методы исследования». Председатели – профессор Л.Н. Денисов (Россия) и профессор Н. Direskeneli (Турция)

фоне лечения АДА [относительный риск (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–1,0 ($p < 0,05$)] или ЭТЦ [ОР 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72 ($p < 0,05$)], чем на фоне ИНФ [30]. При замене одного иФНОα на другой эффективность и длительность лечения у второго иФНОα были достоверно ниже, чем у первого. При АС и ПсА снижение активности болезни на фоне терапии иФНОα было более выраженным, чем при РА (в течение первого года 62% больных АС продемонстрировали улучшение BASDAI50), ЧСПП для иФНОα при АС и ПсА также была выше (67% после 3 лет лечения).

В последние годы, в связи с окончанием срока действия патентов на ряд оригинальных биологических препаратов, все более актуальным становится вопрос о производстве «аналогов» ГИБП — биосимиляров. Первый биоаналог был зарегистрирован в 2013 г. южнокорейской биотехнологической компанией Celltrion и американской компанией Hospira — это биоаналог препарата ИНФ под торговым названием ремсима (Remsima), который стоит на 30% дешевле оригинала. В настоящее время уже несколько фармацевтических компаний занимаются разработкой новых лекарственных средств и проведением клинических испытаний на разных стадиях, и список препаратов постоянно растет [31]. В табл. 3 представлен перечень компаний-производителей и названий биосимиляров ГИБП, разработка которых проводится в настоящее время в странах Средиземноморья.

Экстраполяция клинических данных расширяет список показаний для биосимиляров, при которых биосими-

ляр не исследовался, но для которых одобрен оригинальный ГИБП. Считается, что если биоподобие подтверждено согласно критериям FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), то можно предположить, что биосимиляр будет действовать по тому же механизму, что и оригинальный ГИБП. В частности, биосимиляр иФНОα компании Celltrion продемонстрировал эффективность, эквивалентную ИНФ, при РА и АС. Однако экстраполяция невозможна, если два терапевтических показания предполагают различные механизмы действия препарата и патофизиологии болезни (например, ревматических и онкологических заболеваний). Может ли один и тот же препарат применяться при РА и болезни Крона? До настоящего времени эти вопросы остаются открытыми [31].

Российская делегация представила на Конгрессе два устных доклада и 16 стендовых.

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

- Simsek I, Yilmaz S, Sanal HT, et al. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever can be reliably detected by magnetic resonance imaging: a comprehensive analysis of 20 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-6–7.
- Kucuk Sahin O, Ilgen U, Ates A, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 19 patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-5.
- Estruch R. Mediterranean diet and disease. Proceedings of the 15th Mediterranean Congress of Rheumatology; 2014 August 28–31; Istanbul, Turkey.
- Salvarani C. PET. Proceedings of the 15th Mediterranean Congress of Rheumatology; 2014 August 28–31; Istanbul, Turkey.
- Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):403–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kem379. Epub 2008 Feb 21.
- Ghini A, Pipitone N, Nicolini A, et al. Large-vessel involvement in recent-onset giant cell arteritis: a case-control colour-Doppler sonography study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):730–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker329. Epub 2011 Dec 16.

7. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, et al. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):96–101. DOI: 10.1093/rheumatology/kem322
8. Agard C, Barrier JH, Dupas B, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):670–6. DOI: 10.1002/art.23577.
9. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):131–7. DOI: 10.1002/art.21699
10. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):730–6. DOI: 10.1007/s00259-003-1144-y. Epub 2003 Apr 4.
11. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(3):289–97. DOI: 10.1097/01.bor.0000218951.65601.bf
12. Ostojic P, Bartolovic D, Cvijovic A, et al. Impact of disease activity, obesity and depression on lipid status, glycoregulation and risk for coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-3.
13. Garip Y, Eser F, Bodur H. Prevalence of comorbidities in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact on the health-related quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain and social and emotional functioning. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-60.
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
15. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. TNF- α antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:837–46. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04621.x.
16. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):893–9. DOI: 10.1136/ard.2006.068304. Epub 2007 Apr 5.
17. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374(9685):210–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.
18. Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Switching TNF- α antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010;9(6):465–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.12.010. Epub 2009 Dec 31.
19. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–23. DOI: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
20. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114–23. DOI: 10.1056/NEJMoa050524
21. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793–806. DOI: 10.1002/art.22025
22. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1303–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
23. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1861–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201324. Epub 2012 Jun 26.
24. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1417–23. DOI: 10.1002/art.22520
25. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1108–15. DOI: 10.1002/acr.21663.
26. Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H, et al. An observational study of tocilizumab and TNF- α inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2093–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ker295. Epub 2011 Sep 2.
27. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1664–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keu158. Epub 2014 Apr 12.
28. Parisi S, Fusaro E, Lumetti F, et al. Survival on treatment with second-third biologic therapy: switching vs swapping. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-3–4.
29. Sidiropoulos P, Flouri I. Hellenic Registry for biologic therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-5.
30. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):447–57. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011. Epub 2013 Sep 6.
31. Mola EM. Future prospects for biosimilars in Mediterranean. Proceedings of the 15th Mediterranean Congress of Rheumatology; 2014 August 28–31; Istanbul, Turkey.

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №11 от 18 октября 2014 г.

Председатели: академик РАН *Е.Л. Насонов*,
академик РАН *В.И. Мазуров*.

Секретарь — д.м.н. *В.Н. Амирджанова*.

На заседании присутствовали 74 члена Экспертного совета (ЭС).

1. Обсуждение клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению ревматоидного артрита (РА), интерактивное голосование

На заседании профильной комиссии ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» проведено обсуждение и интерактивное голосование по 24 клиническим рекомендациям АРР по лечению РА. Проект рекомендаций был ранее рассмотрен на совещаниях профильной комиссии ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10), а также на Пленуме правления АРР (2013 г., Москва). Кроме того, он был опубликован на сайте www.rheumatolog.ru и в журнале «Научно-практическая ревматология» (№5, 2014) для широкого ознакомления. Цель рекомендаций — оптимизация лечения РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на основе современных достижений в области диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

Новые рекомендации АРР адаптируют современную концепцию фармакотерапии РА — «Лечение до достижения цели».

Основная цель фармакотерапии РА, согласно рекомендациям, — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания. Для реализации этой цели терапия БПВП должна назначаться всем пациентам с РА как можно раньше, а эффективность терапии — тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания. Акцентировалось внимание на применении метотрексата (МТ) в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Раннее назначение МТ (в том числе в форме для подкожного введения) должно стать обязательным компонентом лечения РА на всех стадиях. При недостаточной эффективности (либо плохой переносимости) МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартных БПВП рекомендовано назначение ГИБП, включающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6; тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб) и блокаторы активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Терапия тофацитинибом (ТОФА, ингибитор JAK-киназы) должна быть оправдана у пациентов, резистентных к стандартным БПВП и ГИБП. Все ГИБП и ТОФА предпочтительнее применять в комбинации с МТ (или другими БПВП).

Результаты голосования по 24 рекомендациям (приняты ЭС с определенным процентом голосов) следующие:

1) 100%; 2) 91,6%; 3) 93,7%; 4) 96,0%; 5) 96,0%; 6) 98,1%; 7) 98,0%; 8) 100%; 9) 89,7%; 10) 100%; 11) 97,0%; 12) — перенесена в отдельные рекомендации по безопасности терапии; 13) 78,9%; 14) 94,2%; 15) 89,6%; 16) 87,9%; 17) 88,6%; 18) 100%; 19) 100%; 20) 88,7%; 21) 97,8%; 22) 97,8%; 23) 97,8%; 24) 98,0%.

Таким образом, рекомендации по лечению РА приняты большинством голосов.

2. Экспертная оценка новых методов оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями (РЗ)

В 2013 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат для лечения псориатического артрита (ПсА) — устекинумаб, созданный на основе генно-инженерных биологических технологий. Устекинумаб обладает принципиально новым механизмом действия по сравнению с уже существующими на рынке биологическими препаратами из группы ингибиторов ФНО α . В отличие от последних, устекинумаб блокирует ИЛ12/23, в результате чего снижается активность Th17/Th1-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз и ПсА.

В России первый клинический опыт использования устекинумаба был получен в 2009 г., когда препарат начал применяться для лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. В клинических исследованиях устекинумаба длительностью до 5 лет были доказаны его долгосрочная эффективность в лечении больных псориазом, стабильный профиль безопасности — возможность применения у пациентов с латентным туберкулезом, низкий уровень сердечно-сосудистого риска, допустимость использования у пациентов с неблагоприятным коморбидным фоном, низкий риск развития онкологических заболеваний и серьезных инфекций. Препарат включен в Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и в Стандарты оказания медицинской помощи больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

На ЭС обсуждены результаты международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности устекинумаба в лечении ПсА (PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2). Был получен значительный опыт применения препарата при ПсА в Российской Федерации: в исследованиях приняли участие 192 пациента из 12 центров, в том числе 35 пациентов

из ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Субанализ эффективности устекинумаба в российской когорте пациентов показал, что ответ по ACR20/50/70 достигнут соответственно у 65,5; 37,25 и 18,6% пациентов на 52-й неделе исследования. Согласно результатам субанализа российской популяции больных ПсА, терапия устекинумабом статистически достоверно снижала выраженность кожных проявлений, дактилита, энтезита и СпА, предотвращала развитие деструктивных изменений.

В клинических исследованиях III фазы частота нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, получавших устекинумаб, была сопоставима с таковой в группе плацебо в течение 16-недельного плацебоконтролируемого периода. Частота НЯ, серьезных НЯ и инфекций оставалась стабильной в течение 2-летней терапии ПсА в исследованиях PSUMMIT и 5-летней терапии псориаза в исследованиях PHOENIX. Наиболее частыми НЯ были назофарингит, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей.

На ЭС были рассмотрены промежуточные результаты международного регистра PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), целью которого является оценка долгосрочной безопасности традиционной системной и биологической терапии псориаза в реальной клинической практике. В регистр PSOLAR включено 12 095 пациентов, период наблюдения составляет 2,5 года, общая длительность наблюдения — 8 лет. У получающих устекинумаб отмечена наименьшая частота возникновения серьезных инфекций по сравнению с пациентами, леченными другими группами препаратов иммуносупрессивного действия. Частота развития опухолей и серьезных сердечно-сосудистых НЯ сопоставима в различных группах.

Рассмотренные данные послужили поводом для включения устекинумаба в Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с ПсА (Национальные клинические рекомендации) в 2014 г.

Члены ЭС отмечают, что, несмотря на большое количество клинических исследований, проведенных для оценки эффективности и безопасности ГИБП, имеется относительный дефицит данных о применении биологических препаратов для лечения ПсА в реальной клинической практике. Это является основанием для систематического мониторинга результатов лечения ГИБП больных ПсА в рамках национального регистра.

Члены ЭС были проинформированы о том, что 24 сентября 2014 г. ингибитор ФНО α цертолизумаб пэгол был одобрен к применению в Российской Федерации по новым показаниям: лечение активного аксиального СпА у взрослых, включая активный анкилозирующий спондилит и активный аксиальный СпА без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита (первый ингибитор ФНО α в мире с таким показанием к применению), а также лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с МТ при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ.

3. Предварительные итоги Российского регистра пациентов с РА и исследования РЕМАРКА

Подведены промежуточные итоги работы Российского регистра пациентов с РА и исследования РЕМАРКА. Отмечена необходимость дальнейшего повышения качества внесения данных в Российский регистр путем организа-

ции и проведения обучающих семинаров, мониторингования центров регистра, формирования оперативного контакта между Координационным центром и исследователями через сайт, включение новых центров с обязательством внесения данных о пациентах в динамике. Проведена доработка структуры Российского регистра. В частности, предложены короткая и развернутая формы регистрации пациентов и конкретизация их терапии, осуществлена оптимизация обязательных полей для заполнения и встроены отчетов, решены программные проблемы и устранены ошибки, возникавшие при формировании загрузок в Excel, сформированы предложения по расширению географии регистра.

4. О преимущественности оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям старше 18 лет с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА)

На заседании ЭС рассмотрены вопросы оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям, страдающим ЮИА, который относится к воспалительным заболеваниям суставов, имеющим хроническое, потенциально прогрессирующее течение с высоким риском инвалидизации. Персистирование воспалительного процесса в суставах оказывает разрушающее влияние на эпифизарные ростковые зоны, что обуславливает развитие деструкции суставов, локальные и системные нарушения роста. Раннее начало болезни, с одной стороны, является маркером неблагоприятного прогноза, а с другой — характеризуется особенностями клинической картины со «стертыми» нозологическими чертами, не вполне характерными для РА или СпА. В силу определенных патогенетических особенностей иммунновоспалительных реакций у детей отдельные клинические субтипы ЮИА (например, системный артрит, АНФ-ассоциированный олиго/полиартрит с увеитом) не имеют эквивалентов у взрослых. Ярким примером может служить системный ЮИА (сЮИА), самый тяжелый и инвалидизирующий из всех субтипов ЮИА, в патогенезе которого преобладают аутовоспалительные механизмы, обусловленные реакциями врожденного иммунитета, а не аутоиммунные процессы, как при РА у взрослых. С этими принципиальными особенностями связаны и различия в терапевтических подходах, и неэффективность у пациентов с сЮИА традиционных БПВП и ГИБП первой линии (ингибиторов ФНО α). Поскольку ключевыми цитокинами аутовоспалительных реакций врожденного иммунитета являются ИЛ6 и ИЛ1, их ингибция позволяет достигнуть устойчивого терапевтического эффекта и остановить прогрессирование этой тяжелой болезни, что подтверждено многочисленными международными и российскими исследованиями, а также клиническим опытом. Согласно утвержденным Стандартам медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом (Приказы Минздрава России №668н от 07.11.2012 г. и №777н от 09.11.2012 г.), единственным из ГИБП, который следует назначать пациентам сЮИА при неэффективности стандартной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды), является блокатор рецепторов ИЛ6 тоцилизумаб. Учитывая хронический характер заболевания, как правило, сопровождающего больного всю жизнь, достижение пациентами 18-летнего возраста сопряжено с комплексом медико-социальных про-

блем, в том числе с организационными трудностями в продолжении назначенной педиатрами терапии.

Вопросы преемственности между педиатрами и терапевтами в обеспечении высококвалифицированной медицинской помощи подросткам, достигшим 18-летнего возраста, в настоящее время рассматриваются как одно из приоритетных направлений деятельности международных организаций (ВОЗ, EULAR). Вопросы эффективного взаимодействия между детскими и взрослыми медицинскими учреждениями неоднократно поднимались на коллегиях Минздрава России и региональных Комитетов здравоохранения. Пристальное внимание к данной проблеме обусловлено рядом аспектов. Помимо клинических особенностей заболевания, важную роль в ведении пациентов с сЮИА играют правовые аспекты льготного лекарственного обеспечения. Если в практической работе множественность терминов для обозначения одного и того же заболевания, вызванная несущественными разночтениями в классификациях, — системный артрит (ILAR); ювенильный ревматоидный артрит с системным началом (ACR); ювенильный хронический артрит с системным началом (EULAR); болезнь Стилла; юношеский артрит с системным началом — не приводит к разногласиям в выработке стратегии лечения, то при правовом регулировании обеспечения лекарственными препаратами данные разночтения создают препятствия в доступности эффективного лечения. Для пациентов с сЮИА, достигших 18-летнего возраста, распространенная практика «переформулировки» диагноза с кода МКБ-10 M08.2 на код M06.1 (болезнь Стилла, развившаяся у взрослых) влечет за собой нарушение преемственности в начатой патогенетической терапии. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации №403 от 26 апреля 2012 г. юношеский артрит с системным началом (M08.2) внесен в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» закреплено положение о государственных гарантиях по обеспечению данной категории граждан лекарственными препаратами. Изменение формулировки диагноза и, соответственно, кода заболевания лишает пациентов этих гарантий, снижает степень доступности лечения, увеличивая риск инвалидизации, что категорически недопустимо в условиях современного здравоохранения.

5. Обсужден Приказ Минздрава России №837 от 11 ноября 2013 г. «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций»

Отмечено, что при аттестации врачей будут учитываться: их участие в образовательных мероприятиях, изучение электронных материалов, публикационная активность, научная деятельность. Освоение врачом программы (очные занятия, лекции, симуляционные курсы, дистанционные образовательные мероприятия, конференции, семинары, школы) будет завершаться сертификационным экзаменом. Была утверждена Программа непрерывного

медицинского образования для врачей по специальности «Ревматология» с участием АРР и других общественных профессиональных организаций на 2015 г.

Профильная комиссия ЗС Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет: Минздраву России:

1. Утвердить клинические рекомендации ООО «АРР» по лечению РА.
2. Рекомендовать включение устекинумаба в Перечень ЖНВЛП для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, а также активного ПсА у пациентов старше 18 лет.
3. Обеспечить возможность продолжения терапии ГИБП, инициированной федеральными центрами, в регионах Российской Федерации и пересмотреть закупки этих препаратов в зависимости от реальной потребности пациентов, взаимодействуя с руководителями региональных фондов ОМС.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

1. Довести до сведения главных ревматологов и широкой медицинской общественности новые клинические рекомендации ООО «АРР» по лечению РА 2014 г. и обеспечить контроль за их выполнением.
2. Принимая во внимание опубликованные результаты международных клинических исследований устекинумаба и значительный российский опыт применения препарата в лечении псориаза и ПсА, рекомендовать его для длительной терапии пациентов с активным ПсА при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии БПВП и/или ингибиторами ФНОα.
3. Главным специалистам-ревматологам субъектов Российской Федерации принять во внимание Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с ПсА (Национальные клинические рекомендации), разработанные совместно ведущими специалистами АРР и Российского общества дерматовенерологов и утвержденные Минздравом России в 2014 г. (www.femb.ru/feml/).
4. Организовать междисциплинарное рабочее совещание экспертов в области псориаза и ПсА для разработки алгоритма междисциплинарного взаимодействия и приведения в соответствие существующих дерматологических и ревматологических стандартов оказания медицинской помощи больным ПсА.
5. Считать целесообразным провести в рамках национального регистра ПсА проспективную долгосрочную оценку сравнительной эффективности и безопасности ГИБП для лечения ПсА в условиях реальной клинической практики.
6. В рамках научных и образовательных мероприятий уделить особое внимание вопросам преемственности между детской и взрослой ревматологической службой, что заключается в разработке единых подходов и четкой последовательности действий при оказании медицинской помощи пациентам с сЮИА.
7. Ревматологам, наблюдающим пациентов старше 18 лет с сЮИА, рекомендовать сохранение формулировки первоначального диагноза «юношеский артрит с системным началом» (M08.2).

*Председатель Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов,
секретарь д.м.н. В.Н. Амирджанова*

Список мероприятий по ревматологии на 2015 г.

15–17.01 — Зимняя школа «Остеопороз: основы денситометрии, диагностики и лечения»

Санкт-Петербург, Россия

19–20.02 — Школа «Современные аспекты иммунологии в ревматологии»

Москва, Россия

11–15.03 — Образовательный симпозиум по ревматологии с разбором клинических случаев

Ван, Турция

12–14.03 — III Международный конгресс по дискуссионным проблемам ревматологии и аутоиммунитета

Сорренто, Италия

17–20.03 — XII Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой. Междисциплинарные проблемы ревматологии

Москва, Россия

26–29.03 — Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-костным болезням

Милан, Италия

05–06.04 — Конференция Южного федерального округа по ревматологии

Владикавказ, Россия

10–11.04 — Конференция по ревматологии

Симферополь, Крым, Россия

23–26.04 — III Всемирный конгресс по дискуссионным проблемам и консенсусу при заболеваниях костей, мышц и суставов

Монреаль, Канада

24–26.04 — Международный саммит по ревматологии T2T

Сочи, Россия

25–28.04 — IV Совместный митинг по кальцификации тканей и Международных обществ по изучению минерализации костей

Роттердам, Нидерланды

30.04–03.05 — Всемирный конгресс по остеоартриту (OARSI)

Сиэтл, Вашингтон, США

14–17.05 — V Международный конгресс по нейропатической боли

Ницца, Франция

15–16.05 — Школа «Ревматоидный артрит»

Москва, Россия

27–29.05 — Всероссийская конференция «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии в клинической практике»

Казань, Россия

27–30.05 — XVI Конгресс Европейской федерации национальных ассоциаций по ортопедии и травматологии

Прага, Чехия

06–11.06 — Всемирный конгресс Международного общества физической и реабилитационной медицины

Берлин, Германия

10–13.06 — Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR-2015)

Рим, Италия

27–30.06 — Конференция по костной патологии у детей

Зальцбург, Австрия

03–05.07 — V Латиноамериканский конгресс по аутоиммунитету

Сальвадор, Бразилия

08–11.07 — IV Всемирная конференция-2015 по псориазу и псориатическому артриту

Стокгольм, Швеция

03–06.09 — Конференция по системной красной волчанке

Вена, Австрия

06–09.09 — IX Европейский конгресс по боли

Вена, Австрия

06–09.09 — Европейский конгресс по вопросам иммунологии

Вена, Австрия

06–09.09 — XVII конгресс Ассоциаций по ревматологии Азиатско-Тихоокеанского региона

Ченнаи, Индия

Сентябрь (даты уточняются) — Ежегодная конференция Северо-Западного федерального округа по ревматологии

Санкт-Петербург, Россия

13–16.10 — Европейский конгресс терапевтов

Москва, Россия

20–23.10 — Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Школа в рамках программы «Образование через всю жизнь»

Москва, Россия

06–11.11 — Ежегодный научный конгресс Американской коллегии ревматологов

Сан-Франциско, США

13–14.11 — Конференция Приволжского федерального округа по ревматологии

Саратов, Россия

02–04.12 — Школа «Педиатрическая ревматология»

Москва, Россия

11–12.12 — Конференция Сибирского федерального округа по ревматологии

Красноярск, Россия

ПЕРЕДОВАЯ

Алексеева Л.И., Зайцева Е.М.

Перспективные направления
терапии остеоартроза 3 (247)

Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.

Ревматические заболевания у взрослого
населения в федеральных округах России 1 (5)

Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л.

Концепция мультиморбидности
в ревматологической практике 4 (362)

Насонов Е.Л.

Достижения ревматологии в XXI в. 2 (133)

*Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н.,
Балабанова Р.М., Алексеева Л.И., Денисов Л.Н.*

Ассоциация ревматологов России —
от прошлого к настоящему и будущему 6 (586)

Эрдес Ш.Ф.

Развитие концепции спондилоартритов 5 (474)

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Амирджанова В.Н., Макаров М.А., Бялик Е.И.,
Макаров С.А., Липина М.М., Насонов Е.Л.*

Периоперационное ведение больных
ревматоидным артритом 4 (366)

Елисеев М.С.

Новые международные рекомендации
по диагностике и лечению подагры 2 (141)

Кошелева Н.М., Матьянова Е.В., Насонов Е.Л.

Ревматоидный артрит и беременность 6 (589)

Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В.

Новые рекомендации по лечению ревматоидного
артрита (EULAR, 2013): место метотрексата 1 (8)

*Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е.,
Лукина Г.В., Жилыев Е.В., Амирджанова В.Н.,
Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В.*

Проект рекомендаций по лечению
ревматоидного артрита Общероссийской
общественной организации «Ассоциация
ревматологов России» — 2014 (часть 1) 5 (477)

Эрдес Ш. Ф.

T2T при спондилоартритах 3 (251)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Авдеева А.С., Александрова Е.Н.,
Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.,
Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.*

Эффективность адалимумаба при раннем
ревматоидном артрите в зависимости от уровня
препарата в сыворотке крови и наличия
антилекарственных антител 6 (624)

*Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.*

Динамика уровней цитокинов на фоне
терапии метотрексатом и адалимумабом
у пациентов с ранним ревматоидным артритом
(исследование РЕМАРКА) 3 (254)

*Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А.,
Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.,
Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Денисов Л.Н.*

Многоцентровое слепое рандомизированное
платебноконтролируемое исследование
симптом- и структурно-модифицирующего
действия препарата алфлутоп у больных
остеоартрозом коленных суставов.
Сообщение 2 — оценка структурно-
модифицирующего действия препарата 2 (174)

*Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В.,
Васильев В.И., Антелава О.А., Александрова Е.Н.,
Конева О.А., Цанян М.Э., Десинова О.В.,
Логвиненко О.А., Волков А.В.,
Хелковская-Сергеева А.Н., Новиков А.А.,
Александркин А.А., Насонов Е.Л.*

Анти-В-клеточная терапия
при иммуновоспалительных
ревматических заболеваниях:
эффективность и переносимость у 229 больных 5 (495)

*Бекетова Т.В., Александрова Е.Н.,
Новоселова Т.М., Сажина Е.Г.,
Николаева Е.В., Сороцкая В.Н.,
Земерова Е.В., Нам И.Ф., Никитина Н.М.,
Архангельская Г.С., Багаутдинова З.Р.,
Дашков И.Н., Черных С.Ю., Жирова О.В.,
Лушпаева Ю.А., Маснева Л.В.,
Афанасьева И.П., Арсеньев А.Е.,
Кондратенко И.В., Башкова И.Б.,
Глухова С.И., Насонов Е.Л.*

Российский опыт применения
моноклональных антител к В-лимфоцитам
(ритуксимаб) при системных васкулитах,
ассоциированных с антинейтрофильными
цитоплазматическими антителами
(предварительные результаты
российского регистра НОРМА) 2 (147)

*Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О.,
Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*

Сравнительная клинко-лабораторная
и инструментальная характеристика
интерстициальных изменений в легких
при ревматоидном артрите 3 (277)

*Бестаев Д.В., Волков А.В.,
Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*

Изучение показателей функции
внешнего дыхания и их взаимосвязи
с клинической активностью больных
ревматоидным артритом 2 (192)

*Бестаев Д.В., Новиков А.А.,
Александрова Е.Н., Божьева Л.А.,
Глухова С.И., Насонов Е.Л.*

Уровень цитокинов у больных ревматоидным
артритом: связь с поражением легких 4 (398)

*Вайсман Д.Ш., Сороцкая В.Н.,
Балабанова Р.М.*

Достоверность показателей заболеваемости
и смертности от болезней костно-мышечной
системы жителей Тульской области 1 (44)

- Васькова Н.В., Лесняк О.М.*
Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза 5 (538)
- Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М.*
Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп 6 (643)
- Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф.*
Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом 5 (520)
- Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Эрдес Ш.Ф.*
Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом 1 (27)
- Горбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Фомичева О.А., Колмакова Д.С., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.*
Кардиоваскулярный риск у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) 4 (381)
- Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Румянцева О.А., Урумова М.М., Шубин С.В., Годзенко А.А., Смирнов А.В., Тюхова Е.Ю., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.*
Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов) 5 (507)
- Дубинина Т.В., Подряднова М.В., Красненко С.О., Эрдес Ш.Ф.*
Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность 2 (187)
- Евстигнеева Л.П., Кожемякина Е.В., Негодаева Е.В., Гусельникова Г.А., Белкин А.А., Видулова Д.Н., Белкин Н.Б., Лесняк О.М.*
Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков 1 (49)
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г.*
Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования 2 (178)
- Жулай Г.А., Олейник Е.К., Барышева О.Ю., Чуров А.В., Олейник В.М., Кравченко П.Н., Кучин А.А.*
Оценка содержания CD4+CD25+CD127^{low} регуляторных Т-лимфоцитов и их функционального состояния по экспрессии молекул CTLA-4 и CD39 у больных ревматоидным артритом 2 (169)
- Иванова М., Стошков Р., Раденска-Лоповок С.Г., Манолова И.*
Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами 3 (290)
- Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л., Тогизбаев Г.А., Мартусевич Н.А., Арьян А.А., Ризамухамедова М.З.*
Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 6 (600)
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Олюнин Ю.А., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Смирнов А.В., Волков А.В., Насонов Е.Л.*
Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев 6 (607)
- Клюквина Н.Г., Асеева Е.А., Ломанова Г.В., Ведерникова Е.А., Насонов Е.Л.*
Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой 4 (410)
- Коротаяева Т.В., Логинова Е.Ю., Каратеев Д.Е., Глазков А.А., Насонов Е.Л.*
Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) 4 (376)
- Кудаева Ф.М., Владимиров С.А., Елисеев М.С., Волков А.В., Северинова М.В., Барскова В.Г.*
Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 4 (405)
- Лапина С.А., Мясоутова Л.И., Мухина Р.Г., Салихов И.Г.*
Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани 2 (183)
- Логвиненко О.А., Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Александрова Е.Н.*
Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена 6 (615)
- Логинова Е.Ю., Коротаяева Т.В., Лучихина Е.Л., Смирнов А.В., Глазков А.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*
Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений в дифференциальной диагностике раннего полиартикулярного псориатического и ревматоидного артрита (данные исследования РЕМАРКА) 1 (31)
- Лыгина Е.В., Пронькина Е.В., Якушин С.С.*
Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания 1 (37)

- Мукагова М.В., Барскова В.Г., Елисеев М.С.
Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции?
Результаты сравнительного исследования 3 (300)
- Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.
Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала Q–T у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом 3 (270)
- Павлов В.П., Хренников Я.Б.
Артродез плюснефалангового сустава I пальца у больных ревматоидным артритом с hallux valgus: выбор метода фиксации артрореза, осложнения, отдаленные результаты 5 (535)
- Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В.
Коморбидность при ревматоидном артрите 3 (283)
- Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.
Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования 4 (417)
- Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.
Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда 5 (513)
- Тарасова Г.М., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А.
Прокальцитонинный тест при ревматических заболеваниях 4 (387)
- Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С., Подворотова М.М., Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Раскина Т.А., Мурадянц А.А., Жугрова Е.С., Пешехонов Д.В., Сизиков А.Э., Сорокая В.Н., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Демин Н.В., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.
Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение») 4 (393)
- Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Насонов Е.Л.
Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава 5 (526)
- Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г., Насонов Е.Л.
Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов 6 (631)
- Цанян М.Э., Соловьев С.К., Торгашина А.В., Александрова Е.Н., Раденска-Лоповок С.Г., Николаева Е.В., Насонов Е.Л.
Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении 2 (159)
- Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А.
Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клиничко-инструментального обследования 6 (636)
- Четина Е.В., Пиванова А.В., Кузикаянц К.Х., Девятайкина А.Ю., Лукина Г.В., Самаркина Е.Ю., Алксанкин А.П., Александрова Е.Н.
Мониторинг терапии ритуксимабом больных ревматоидным артритом посредством анализа экспрессии генов в периферической крови 3 (263)
- Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А.
Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов 2 (195)
- Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А.
Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов 2 (195)
- Шукурова С.М., Ахунова М.Ф., Абдуллаев М.Ф., Хамроева З.Д., Каримова Г.Н.
Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе 5 (530)
- Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В.
Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита 3 (295)
- ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**
Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Эрдес Ш.Ф.
HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения 3 (304)
- Коротаева Т.В.
Псориагический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение 6 (650)
- Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.
Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) 1 (56)
- Родионовская С.Р., Никишина И.П.
Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом 2 (202)

- Торопцова Н.В.*
Глюкокортикоидный остеопороз:
диагностика, профилактика и лечение 4 (423)
- ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ**
*Белов Б.С., Наумицева М.С.,
Тарасова Г.М., Полянская М.В.*
Вакцинация в ревматологии:
современные аспекты 6 (660)
- Насонов Е.Л.*
Новые подходы к фармакотерапии
ревматоидного артрита: тофацитиниб 2 (209)
- Насонов Е.Л., Александрова Е.Н.,
Рубцов Ю.П.*
Т-регуляторные клетки
при ревматических заболеваниях 4 (430)
- Насонов Е.Л., Соловьев С.К.*
Перспективы фармакотерапии
системной красной волчанки 3 (311)
- Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Насонов Е.Л.*
Создание и применение диагностического
индекса, основанного на многопараметрическом
анализе биомаркеров, для определения
активности ревматоидного артрита 1 (72)
- Супоницкая Е.В.,
Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.*
Клиническое значение BAFF/BLyS
и APRIL при системной красной волчанке
и ревматоидном артрите 5 (545)
- ОБЗОРЫ**
Абишева С.Т., Сарманова А.А.
Вопросы качества жизни в комплексном
обследовании пациентов с системной
красной волчанкой 4 (445)
- Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.*
Клиническое значение матриксных
металлопротеиназ при ревматоидном артрите
(обзор литературы и собственные данные) 1 (79)
- Белов Б.С.*
Терапия генно-инженерными биологическими
препаратами и инфекции у больных ревматоидным
артритом: актуальность и перспективы 3 (322)
- Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*
Поражение легких при ревматоидном артрите 4 (451)
- Дыдыкина П.С., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л.*
Влияние генно-инженерной биологической
терапии на костную ткань больных
ревматоидным артритом 6 (669)
- Дубинина Т.В., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф.*
Эрготерапия в ревматологии 1 (85)
- Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н.*
Социальное бремя ревматоидного артрита 3 (331)
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.*
Факторы риска прогрессирования
остеоартроза коленных суставов 5 (553)
- Пизова Н.В.*
Головная боль, эпилептические припадки,
когнитивные расстройства и цереброваскулярные
заболевания как самые распространенные
нейропсихические синдромы при системной
красной волчанке 2 (222)
- Таскина Е.А., Алексеева Л.И.*
Факторы риска развития остеопороза
у больных ревматоидным артритом 5 (562)
- Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г.*
Современные представления о патогенетических
механизмах боли при остеоартрозе 4 (438)
- ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**
Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
Кожный васкулит у больных
ревматоидным артритом 1 (91)
- ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**
*Заводовский Б.В., Мозговая Е.Э.,
Ахвердян Ю.Р., Зборовская И.А.*
Опыт использования препарата «Кармолис»
(гель для наружного применения) у пациентов
с гонартрозом 3 (342)
- Торопцова Н.В., Никитинская О.А.,
Добровольская О.В.*
Приверженность лечению больных
остеопорозом в реальной клинической практике 3 (336)
- НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ**
*Акимов В.С., Айвори М.А.,
Лищук С.В., Жияев Е.В.*
Случай гигантоклеточного артериита,
проявившегося дорсолатеральным
медулярным инфарктом мозга 5 (578)
- Алекперов Р.Т., Черемухина Е.О.,
Ананьева Л.П., Конева О.А., Лесняк В.Н.*
Одностороннее поражение легких
при системной склеродермии
(описание случая) 4 (458)
- Бекетова Т.В.*
Асимптомное течение поражения легких
при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) 1 (102)
- Елисеев М.С., Желябина О.В.,
Барскова В.Г., Насонов Е.Л.*
Опыт применения ингибитора
интерлейкина1 β канакинумаба у больного
с хронической тофусной подагрой 1 (99)
- Краснопольская А.В., Балыкова Л.А.,
Корнилова Т.И., Самошкина Е.С.*
Проблема метаболических нарушений
при ювенильных артритах у детей,
проживающих на территории
Республики Мордовия 5 (572)
- Лискина И.В., Опанасенко Н.С.,
Загаба Л.М., Терешкович А.В.*
Необычный тип нодулярного поражения
легких при ревматоидном артрите:
редкое наблюдение 1 (105)

ДИСКУССИИ

Ребров А.П., Гайдукова И.З.

Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г. 2 (228)

Эрдес Ш.Ф.

О необходимости и возможностях ранней диагностики анкилозирующего спондилита — комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита» (№4, 2013 г.) и дискуссии в журнале (№2, 2014 г.) 4 (464)

Эрдес Ш.Ф.

Является ли псориатический артрит действительно псориатическим? 6 (678)

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Шабанова С.Ш.

Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия» 6 (682)

ИСТОРИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

Эрдес Ш.Ф.

История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS 1 (110)

ИНФОРМАЦИЯ

Авдеева А.С., Каратеев Д.Е., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.

Европейский конгресс ревматологов (Париж, 11–14 июня 2014 г.) — проблемы ревматоидного артрита 6 (689)

Панафидина Т.А.

Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.) 2 (230)

Середавкина Н.В., Решетняк Т.М.

IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор 1 (115)

Эрдес Ш.Ф.

О спондилоартритах в материалах Конгресса EULAR-2013 (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) 3 (347)

Проект заключения по итогам заседания Экспертной группы по изучению спондилоартритов в России (ЭкСПА) 1 (122)

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №10 от 29 марта 2014 г. 2 (238)

Стартовое рабочее совещание «Российский регистр пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами» (28 апреля 2014 г., Москва) 3 (355)

ЮБИЛЕЙ

Зборовский А.Б. 4 (469)

Нина Николаевна Кузьмина (к 85-летию со дня рождения) 1 (123)

Ширинский В.С. 4 (468)

НЕКРОЛОГ

Зара Владимировна Хетагурова 2 (242)